

Hämolyse bei Operationen am offenen Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine und der Blutverdünnungsmethode

von

Wolfgang Steiner

aus

Crailsheim/Wttbg.

1971 # 267



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548824_0005

Aus der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Hämolyse bei Operationen am offenen Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine und der Blutverdünnungsmethode

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Wolfgang Steiner
aus
Crailsheim/Wttbg.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Schiefer
Referent: Priv.-Doz. Dr. R. Leutschaff
Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 6. 1971

Meinen Eltern

Herrn Priv.-Doz. Dr. Roderich Leutschafft
schulde ich herzlichen Dank für die Über-
lassung des Themas und die freundliche
und wertvolle Betreuung der Arbeit.

GLIEDERUNG

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Methodik und Untersuchungsgut	2
A. Krankengut	2
B. Statistische Methodik	3
C. Abkürzungen und Definitionen	6
III. Ergebnisse	8
A. Hämolyse	8
B. Hämolyseparameter	10
C. Das Verhalten einiger Blutwerte vor und nach der Perfusion	12
IV. Besprechung der Ergebnisse	14
A. Allgemeines	14
1. Verhalten von Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten als Gradmesser unter- schiedlich hoher Traumatisierung durch das System	14
2. Vergleich beider hier klinisch er- probter Oxygenatoren im Hinblick auf differente mechanische Alteration des Blutes	15
3. Hämolyseraten bei hypothermer Per- fusionstechnik	16
4. Einige Hämolyseparameter, die eine vergleichende Bewertung mit den Er- gebnissen anderer herzchirurgischer Arbeitsgruppen nicht zulassen	16
B. Diskussion der Ergebnisse beim "Topf- oxygenator" mit Rheomacrodex ^R bzw. Haemacel ^R als Perfusionslösungen	17

1. Methodische Schwierigkeiten bei der Bewertung der statistisch gewonnenen Ergebnisse	17
2. Ergebnisbesprechung im einzelnen	18
a) Hämolysemittelwertvergleich beider Gruppen (TH/TR)	
b) Hämolyseparameter Perfusionszeit	
c) Veränderungen der Thrombocyten und Erythrocytenanzahl sowie der Hämoglobin- und Hämatokritwerte	
d) Erythrocytenvolumenänderungen	
e) Hämatokrit als Indikator für den Blutverdünnungseffekt	
f) Korrelationsanalyse der Volumengrößen (GV, MPV, BVM) und der Hämolyse	
3. Bedeutung des Blutverdünnungsmittels (Rheomacrodex ^R) für Hämolyse und Thrombocytenverhalten	20
4. Nebenwirkungen von Rheomacrodex ^R beim Einsatz größerer Mengen	22
a) Gerinnungshemmende Wirkung von Dextran 40	
b) Dehydrierende Wirkung und der Einfluß auf die Nierenfunktion durch Rheomacrodex ^R	
c) Indikationsstellung für Rheomacrodex ^R als Blutverdünnungsmittel	
C. Diskussion der Ergebnisse beim "Beuteloxygenator" mit Haemaccel ^R bzw. 5 %iger Glukoselösung als Perfusionslösungen	25
1. Hämolyse	25
a) Vergleich der Hämolysemittelwerte in beiden Gruppen (BH/BG)	
b) Ergebnisse der Korrelationsanalyse	
c) Bedeutung der 5 %igen Glukoselösung und anderer disponierender Faktoren für die osmotische Hämolyse	

2. Verhalten der 5 %igen Glukoselösung als Blutverdünnungsmittel im Blutgefäßsystem	28
a) Intravasales und intrakorporales Verhalten der 5 %igen Glukoselösung	
b) Blutverdünnungseffekt bei Auffüllung des Oxygenators mit 5 %iger Glukoselösung	
(1) Ergebnisse der Blutverdünnungskriterien	
(2) Wirkung der Blutverdünnung auf Hämolyse und Thrombocytenverhalten	
3. Einfluß der 5 %igen Glukoselösung als Perfusat auf Hämodynamik, Stoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt	32
a) Hypovolämie, Hypotension, Hypoxie	
b) Metabolische Azidose	
(1) Allgemein azidosefördernde Faktoren	
(2) Rolle der 5 %igen Glukoselösung bei der Azidoseentstehung	
(3) Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten	
4. Zusammenhang zwischen Kalium- und Myocardstoffwechselstörung infolge Azidose	36
a) Ursachen für eine Störung im Kaliumstoffwechsel	
(1) Metabolische Azidose (Kaliumverteilungsstörungen)	
(2) Weitere Ursachen für einen Anstieg extracellulären Kaliums	
(3) Aussagekraft des Serumkaliumspiegels	
(4) Bedingungen für Körperkaliumverluste	
b) Gestörter Myocardstoffwechsel	
(1) Ursachen	
(2) Folgen	
(3) Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten	
5. Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Hämolyse während extrakorporalem Kreislauf	42

a) Parameter der Nierenfunktion unter Bypassbedingungen	
b) Abbau- und Ausscheidungsmechanismen freien Hämoglobins im Plasma im Hinblick auf potentiell nephrotoxische Eigenschaften	
c) Nierenfunktion und Hämolyse unter Berücksichtigung des Blutverdünnungsmittels	
6. Abschließende und zusammenfassende Begründung für die Indikation von Haemaccel ^R als Blutverdünnungsmittel bei extrakorporaler Perfusion	46
a) Wirkung von Haemaccel ^R auf Organ- und Gewebepерfusion	
b) Haemaccel ^R und Blutgerinnung	
c) Haemaccel ^R und Nierenfunktion unter besonderer Berücksichtigung der Hämolyse	
(1) Diurese bei Haemaccelanwendung	
(2) Risiko renaler Komplikationen nach Haemaccelperfusionen	
V. Zusammenfassung	49
VI. Literaturverzeichnis	59

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Füllung der Herz-Lungen-Maschine mit kristalloiden Lösungen oder Blutersatzflüssigkeiten für die extrakorporale Perfusion bei Operationen am offenen Herzen ist heute in vielen herzchirurgischen Zentren die Methode der Wahl. Die Ursachen für die Verdrängung homologen Blutes durch Blutverdünnungsmittel sind in den erheblichen Schwierigkeiten und den zahlreichen Gefahren, die mit dem Einsatz größerer Mengen Spenderblutes verbunden sind, sowie in der ständig zunehmenden Zahl intracardialer Eingriffe zu suchen. Seit acht Jahren wird in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen bei offenen Herzoperationen mit extrakorporalem Kreislauf eine Blutverdünnung durchgeführt. Als Hämodiluentien wurden Rheomacrodex^R und Haemaccel^R, seit 1968 ausschließlich 5 %ige Glukoselösung verwendet. Diesem Bereich klinischer Erfahrung und Arbeit sind die Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung über das Verhalten fester und gelöster Blutbestandteile während extrakorporaler Zirkulation des Blutes entnommen. Im Vordergrund steht dabei die statistische Auswertung der Ergebnisse mit Hilfe einer Korrelationsanalyse der Hämolyse und ihrer Parameter unter Berücksichtigung des jeweils verwendeten Blutverdünnungsmittels. Weiterhin soll auch der Zusammenhang von Hämolyse und potentieller Nierenfunktionsstörungen sowie die Eignung der verschiedenen Blutverdünnungsmittel als Perfusionslösungen diskutiert werden.

II. METHODIK UND UNTERSUCHUNGSGUT

A. Krankengut

=====

Im Zeitraum zwischen dem 21. März 1963 und dem 31. Dezember 1970 kamen in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen 846 Patienten unter Anwendung der Blutverdünnungsmethode bei Operationen am offenen Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine zur Operation. Davon wurden in die vorliegende Untersuchung über das Hämolyseverhalten während extrakorporaler Perfusion unter dem Einfluß der verschiedenen Blutverdünnungsmittel die in Tabelle 1 aufgeführten Fälle einbezogen. Sie konnten zu einer Korrelationsanalyse der Hämolyse und ihrer Parameter herangezogen werden, da bei ihnen Gegenstand und Methode der verschiedenen Messungen gleich lagen. Das Alter der Patienten bewegte sich zwischen 4 und 58 Jahren. In dreißig Fällen wurde die Perfusion in leichter bis mittlerer Hypothermie durchgeführt (Tabelle 1). Bei 37 Patienten war es infolge des Einsatzes von Dispersionsoxygenatoren mit ihren relativ geringen Füllungsvolumina möglich, das System ausschließlich mit einem Blutverdünnungsmittel zu füllen (sogenannte Eigenblutverdünnungsmethode). Die ersten 46 Patienten wurden mit dem "Erlanger Topfoxygenator" ^{26, 41, 66)} perfundiert. Das mittlere Füllvolumen des Oxygenators betrug in der 11 Patienten umfassenden "Rheomacrodexgruppe" durchschnittlich 1100ml, wobei ca. 500 ml Rheomacrodex^R verwendet wurden. Der Rest des Perfusats setzte sich aus Spenderblut und Zusätzen wie Natriumbicarbonat zusammen. Es ergibt sich per definitionem ein mittlerer Verdünnungsgrad von 16,5 %. Bei den 29 Patienten der "Haemacelgruppe" enthielt das mittlere

Füllvolumen des "Topfoxygenators" von 1200 ml im Durchschnitt 900 ml Haemacel^R. Daraus resultiert ein Verdünnungsgrad von ca. 20 %. Mehrfach gelang es, das System allein mit Haemacel^R zu füllen; dabei wurde vereinzelt eine Verdünnung bis zu 40 % durchgeführt. Nur bei einem Patienten gelangte 5 %ige Glukoselösung zur Anwendung, da sich postoperativ eine zu hohe Hämolyse fand^{41, 67)}. Seit 1965 wurde nur noch der "Beuteloxxygenator" der Firma Travenol eingesetzt. Von den 130 im Rahmen der Hämolysestatistik verwertbaren Patienten bestand in 36 Fällen das mittlere Füllvolumen von 1940 ml aus etwa 1300 ml einer 5 %igen Glukoselösung und 100 - 200 ml Natriumbicarbonat. Soweit nur partiell verdünnt wurde, mußten durchschnittlich 700 ml homologes Blut zugegeben werden. In 94 Fällen wurde eine partielle oder totale Hämodilution mit Haemacel^R durchgeführt. Die mittlere Perfusatmenge setzte sich aus durchschnittlich 1100 ml Haemacel^R, 700 ml Blut und 170 ml Natriumbicarbonat zusammen. Bei 18 Patienten der "Haemacelgruppe" lag die Konzentration freien Hämoglobins im Plasma vor Bypassbeginn etwas höher als am Ende der Perfusion. Dieses Phänomen muß als Verdünnungseffekt bei sehr niedriger Hämolyse und kurzer Perfusionszeit gedeutet werden. Diese Patientengruppe, sowie 25 Patienten, bei denen für die vorliegende Untersuchung wichtige Meßwerte nicht vorlagen, konnten in der Hämolysestatistik nicht berücksichtigt werden.

B. Statistische Methodik

=====

Die statistischen Methoden der vorliegenden Untersuchung folgen G. W. Snedecor⁹⁴⁾. Lediglich die Regressionsanalyse wurde nach M. R. Spiegel⁹⁵⁾ be-

rechnet. Im einzelnen gilt: Um einen tabellarischen Überblick über die absolute Höhe der Hämolyse bei den verschiedenen Grundbedingungen des extrakorporalen Kreislaufs zu gewinnen, wurden zunächst der Mittelwert ($\bar{m}$) und die Standardabweichung (s) des freien Hämoglobins im Plasma, bezogen auf die gesamte Perfusionszeit bzw. auf eine Volumenpassage, gebildet (Tabelle 2).

$$\text{standardabweichung: } s = \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}}$$

X = Meßwert $\bar{x}$ = Mittelwert

x = Abweichung des Meßwertes vom Mittelwert

Um einen quantitativen Vergleich der Hämolysemittelwerte zu erzielen, erfolgte die Beurteilung der Signifikanzschranken in der "Student-t-Verteilung". Der "t"-Wert aus dem Vergleich zweier Mittelwerte errechnet sich nach folgender Formel:

$$n_1 = n_2 \quad t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2| \sqrt{n}}{\sqrt{s_1^2 + s_2^2}}$$

$$n_1 \neq n_2 \quad t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2(n_1 - 1) + s_2^2(n_2 - 1)}{n_1 \cdot n_2(n_1 + n_2 - 2)}}}$$

In Abhängigkeit vom Freiheitsgrad $f = n_1 + n_2 - 2$ konnte nun jedem "t"-Wert ein Signifikanzbereich oder eine Irrtumswahrscheinlichkeit "p" an Hand der Geigy-Tabellen¹⁶⁾ zugeordnet werden (Tabelle 3). Das weitere

statistische Programm wurde für jede der vier Verdünnungsgruppen gesondert berechnet. Zur Abklärung der Linearität von Zusammenhängen zwischen Hämolyseentstehung und einigen wichtigen Parametern des extrakorporalen Kreislaufs wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Für die Parameter "Perfusionszeit, Volumenpassage, Blutverdünnungsmittel, Gesamtvolumen und mittleres Perfusionsvolumen" werden die Korrelationsfaktoren und die Regressionskennzeichen berechnet. Der entsprechende Korrelationsfaktor "r" errechnet sich wie folgt:

$$r = \frac{\sum x_1 x_2}{(\sum x_1^2) (\sum x_2^2)}$$

Für jede Korrelation wurde auch eine Regressionsgerade in der allgemeinen Form $y = a_0 + a_1 x$ ⁹⁵⁾ ermittelt.

a_0 = konstanter Faktor

a_1 = Anstieg der Geraden

$$a_0 = \frac{(\sum y) (\sum x) - (\sum x) (\sum xy)}{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

$$a_1 = \frac{n (\sum xy) - (\sum x) (\sum y)}{n (\sum x^2) - (\sum x)^2}$$

Die Signifikanzschränken der Korrelationsfaktoren konnten wiederum in Abhängigkeit des Freiheitsgrades $f = n_1 + n_2 - 2$ in den Geigy-Tabellen ¹⁶⁾ ab-

gelesen werden. Der Vergleich der Blutwerte Hämoglobin, Erythrocyten, Hämatokrit, Erythrocytenvolumen, Leukocyten und Thrombocyten vor und nach der Perfusion erfolgte in der "Student-t-Verteilung". Nach der Festlegung des statistischen Grundgerüsts wurden die statistischen Berechnungen mit Hilfe der Datenverarbeitungsanlage 2 00 2 der Firma Siemens in Erlangen in der problemorientierten Sprache Algol erarbeitet.*)

C. Abkürzungen und Definitionen

Blutverdünnungsmethode	Füllung der Herz-Lungen-Maschine mit Blutersatzmitteln oder kristalloiden Lösungen und Spenderblut
Eigenblutverdünnungsmethode	Ausschließliche Füllung des Oxygenators mit einem Blutverdünnungsmittel
Blutverdünnungsmittel	Zur Vereinfachung der Terminologie wird "Blutverdünnungsmittel" als Oberbegriff für die Blutersatzmittel Rheomacrodex ^R und Haemaccel ^R sowie für die 5 %ige Glukoselösung verwendet.
"Topfoxygenator-Rheomacrodex" (TR)	"Erlanger Dispersionsoxygenator", Blutverdünnungsmittel: Rheomacrodex ^R (10 %iges niedermolekulares Dextran in NaCl-Lösung, mittleres Molekulargewicht 40.000 der Firma Knoll AG)

*) Für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Datenermittlung schulde ich der Firma Siemens AG herzlichen Dank.

"Topfoxygenator-
Haemaccel" (TH)

"Erlanger Dispersionsoxygenator",
Blutverdünnungsmittel: Haemaccel^R
(3,5 %ige polymerisierte Gelatine
mit einem mittleren Molekulargewicht von 35.000 der Firma
Hoechst)

"Beuteloxygenator-
Haemaccel" (BH)

Dispersionsoxygenator der Firma
Travenol Blutverdünnungsmittel:
Haemaccel^R

"Beuteloxygenator-
Glukose" (BG)

Dispersionsoxygenator der Firma
Travenol Blutverdünnungsmittel:
5 %ige Glukoselösung

H ä m o l y s e

Hb. i. Pl.

Freies Hämoglobin im Plasma, Differenz aus vor und nach dem Bypass gemessenen freien Hämoglobin in mg%

Hb. i. Pl. p. Pssg.

Freies Hämoglobin im Plasma pro Volumenpassage in mg% (Quotient aus Hb. i. Pl. und Passagenanzahl)

Volumenpassagen

Anzahl der Passagen des Gesamtvolumens durch das System (Mittleres Perfusionsvolumen x Perfusionszeit / Gesamtvolumen)

Gesamtvolumen

Summe aus Blutvolumen des Patienten (mit J¹³¹ - Albumin durch das Volemetron ermittelt) und dem Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine

Mittleres Perfusionsvolumen

Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine, das pro Minute dem Patienten perfundiert wird.

III. ERGEBNISSE

A. Hämolyse

=====

1. Übersicht über Mittelwert (m) und Standardabweichung (s)

In einem Bereich von 11,8 mg% bis 48,7 mg% freiem Hämoglobin im Plasma und 1,2 mg% bis 6,8 mg% freiem Hämoglobin im Plasma pro Passage zeigen sich deutliche Unterschiede im mittleren Hämolysegrad. Sie lassen eine Abhängigkeit von dem jeweils eingesetzten Herz-Lungen-Maschinen-Typ und dem verwendeten Blutverdünnungsmittel erkennen. Die höchste Hämolyse findet sich beim "Topfoxygenator-Rheomacrodex", die niedrigste beim "Beuteloxygenator-Haemaccel" (Tabelle 2, Abbildungen 1 und 2).

2. Hämolysemittelwerte bei hypothermer Perfusionstechnik

Wird bei mittlerer Hypothermie perfundiert, so liegen die Hämolysemittelwerte in den Gruppen "Topfoxygenator-Rheomacrodex", "Topfoxygenator Haemaccel" sowie "Beuteloxygenator-Glukose" deutlich unter den Werten, die bei normothermer Perfusionstechnik erzielt werden. In der "Beuteloxygenator-Haemaccel"-Gruppe gilt dies nur für das freie Hämoglobin im Plasma pro Passage (Tabelle 2).

3. Hämolysevergleich der einzelnen Untersuchungs-
reihen (Tabelle 2)

a) "Topfoxygenator-Rheomacrodex" / "Topfoxygenator-
Haemaccel" (TR/TH)

(1) Trotz der deutlich voneinander abweichenden Hämolysemittelwerte ergibt sich infolge der hohen Standardabweichungen (s) für das freie Hämoglobin im Plasma nach der "Student-t-Verteilung" eine Irrtumswahrscheinlichkeit von mehr als 5 %.

(2) Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich des freien Hämoglobins im Plasma pro Passage, so liegt dieses bei der Anwendung von Haemaccel^R eindeutig niedriger als in der "Rheomacrodexgruppe" ($p < 0,1$).

b) "Topfoxygenator-Haemaccel" / "Beuteloxygenator-
Haemaccel" (TH/BH)

Durch den Einsatz von Haemaccel in den beiden Oxygenatortypen gelingt es, den Parameter "Blutverdünnungsmittel" auszuschalten. Beim "Beuteloxygenator" entsteht während des gesamten Bypasses ($p < 0,1$) und pro Volumenpassage ($0,1 < p < 0,5$) signifikant weniger freies Hämoglobin im Plasma als beim "Topoxygenator".

c) "Beuteloxygenator-Glukose" / "Beuteloxygenator-
Haemaccel" (BG/BH)

Ein Vergleich der beim "Beuteloxygenator" eingesetzten Hämodiluentien, 5 %iger Glukoselösung und Haemaccel, ergibt: Wenn Haemaccel statt 5 %iger Glukoselösung zur Blutverdünnung herangezogen wird, ist die Hämolyse signifikant niedriger ($p < 0,1$ / $0,1 < p < 0,5$).

B. Hämolyseparameter (Tabelle 3)

=====

1. Abhängigkeit des Hb. i. Pl. von der Perfusionszeit

a) Beim "Topfoxygenator" mit Rheomacrodex^R oder Haemaccel^R als Blutverdünnungsmittel ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem freien Hämoglobin im Plasma und der Perfusionsdauer.

b) Beim "Beuteloxygenator" mit Haemaccel^R bzw. 5 %iger Glukoselösung als Hämodiluentien besteht eine positive Korrelation zwischen Hämolyse und Bypassdauer, wobei die Regressionsgerade in der "Glukosegruppe" steiler verläuft (Abbildung 4).

2. Abhängigkeit des Hb. i. Pl. von der Anzahl Volumenpassagen

In allen vier Gruppen (TR, TH, BG, BH) zeigt sich mit zunehmender Anzahl Volumenpassagen ein linearer Anstieg des freien Hämoglobins im Plasma. Beim "Topfoxygenator" steigt die Regressionsgerade in der "Rheomacrodex-Gruppe", beim "Beuteloxygenator" in der "Glukosegruppe" steiler als in den Haemaccelgruppen an (Abbildung 5).

3. Abhängigkeit des Hb. i. Pl. und des Hb. i. Pl. pro Passage vom Gesamtvolumen

a) Zwischen dem Gesamtvolumen und dem gesamten bzw. pro Volumenpassage errechneten freien Hämoglobin im Plasma besteht beim "Topfoxygenator-Rheomacrodex" eine signifikante Beziehung mit negativem Korrelationsfaktor ($1 < p < 5$ / $-r$ / Abbildung 3).

b) Kommt Haemaccel^R beim "Topf- oder Beuteloxygenator" zur Anwendung, so findet man keinen signifikanten Zusammenhang mit der Hämolyse.

c) Beim "Beuteloxygenator-Glukoselösung" ergibt sich für das freie Hämoglobin im Plasma pro Volumenpassage eine eindeutige Abhängigkeit von der Größe des Gesamtvolumens mit positivem Korrelationsfaktor ($1 < p < 5$ / Abbildung 3).

4. Abhängigkeit des Hb. i. Pl. und des Hb. i. Pl. pro Passage vom Blutverdünnungsmittel

a) In den drei Gruppen TR, TH, BH existiert keine lineare Beziehung zwischen der Hämolyse und der verwendeten Menge Blutersatzmittel.

b) Demgegenüber erhöht sich eindeutig das freie Hämoglobin im Plasma insgesamt und pro Volumenpassage mit zunehmender Menge 5 %iger Glukoselösung im Füllvolumen des Oxygenators ($1 < p < 5$ / Abbildung 3).

5. Abhängigkeit des Hb. i. Pl. und des Hb. i. Pl. pro Passage vom mittleren Perfusionsvolumen

a) Beim "Topfoxygenator-Rheomacrodex" läßt sich für das pro Volumenpassage errechnete freie Hämoglobin im Plasma eine negative Korrelation zur Größe des mittleren Perfusionsvolumens ermitteln (Abbildung 3 $1 < p < 5$).

b) In den beiden "Haemaccelgruppen" TH und BH ergeben sich wiederum keine signifikanten Zusammenhänge.

c) In der "Glukosegruppe" resultiert bei einer Erhöhung des durchschnittlich pro Minute perfundierten Volumens eine signifikante Vermehrung des freien Hämoglobins im Plasma über die gesamte Bypassdauer wie auch pro Volumenpassage ($0,1 < p < 1$ / Abbildung 3).

C. Das Verhalten einiger Blutwerte vor und nach der
=====

Perfusion
=====

1. Hämoglobin, Erythrocyten und Hämatokrit

a) Eine signifikante Abnahme in allen vier Gruppen (TR, TH, BG, BH) bei parallelem Verhalten von Hämoglobinwert und Anzahl Erythrocyten zeigt sich am Ende der Perfusion (Tabelle 4, Abbildungen 6 und 8).

b) Beim "Topfoxygenator" ist der Abfall dieser Blutwerte deutlicher als beim "Beuteloxxygenator" (Tabelle 4).

c) In der "Glukosegruppe" sind Hämoglobin, Erythrocyten und Hämatokrit am Ende der Perfusion am wenigsten erniedrigt (Tabelle 4).

2. Erythrocytenvolumen

a) Nur beim "Topfoxygenator-Haemaccel" läßt sich eine signifikante Verminderung des Erythrocytenvolumens am Bypaßende errechnen; sie beträgt ca. 6 Relativprozent (Tabelle 4, Abbildung 9).

b) In den anderen drei Gruppen TR, BG, BH beobachtet man stets eine nicht signifikante Zunahme des Ery-

throcytenvolumens, wobei sich in der "Haemacellgruppe" beim "Beuteloxxygenator" die geringsten Veränderungen nachweisen lassen (Tabelle 4, Abbildung 9).

3. Leukocyten

In allen vier Gruppen stellt sich eine signifikante Leukocytenvermehrung dar, die am deutlichsten in der "Topfoxygenator-Rheomacrodexgruppe" ausgeprägt ist (Tabelle 4, Abbildung 10).

4. Thrombocyten

a) In den drei Gruppen TR, TH und BG imponiert eine signifikante Reduzierung der Blutplättchen (Tabelle 4, Abbildung 11).

b) Beim "Topfoxygenator" sind die Thrombocyten stärker vermindert als beim "Beuteloxxygenator"; dabei zeigt sich in der "Rheomacrodexgruppe" mit fast 50 Relativprozent die deutlichste Abnahme (Tabelle 4).

c) Mit nur etwa 2 % gegenüber dem Ausgangswert sind die Thrombocyten bei hoher Standardabweichung (s) nach der Perfusion beim "Beuteloxxygenator" mit Haemacell^R als Blutverdünnungsmittel nicht signifikant vermindert (Tabelle 4).

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

A. Allgemeines

=====

1. Verhalten von Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten als Gradmesser unterschiedlich hoher Traumatisierung durch das System

Eine möglichst geringe Traumatisierung des Blutes während des extrakorporalen Kreislaufs stellt eine der wesentlichen Forderungen bezogen auf eine annähernd ideale Perfusionstechnik dar. Gegenstand zahlreicher in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen ist die mechanische Schädigung des Erythrocyten durch das Pumpoxygenatorsystem^{8, 17, 19, 20, 27, 85}). Weiterhin werden durch die Herz-Lungen-Maschine die Leukocyten und die Thrombocyten traumatisch geschädigt. Im Leerversuch unter Ausschaltung regulatorischer Mechanismen des durchströmten Organismus zeigt sich eine deutliche Abnahme der weißen Blutkörperchen⁶⁴). Demgegenüber wird in einem perfundierten Körper der Leukocytenschwund noch während des Bypasses durch eine massive Ausschwemmung dieser Blutkorpuskel aus den Depots kompensiert^{19, 27, 65}). Analog findet man in allen vier Gruppen eine signifikante Vermehrung der Leukocyten am Ende der Perfusion (Ergebnisse C. 3.). Demgegenüber läßt sich nach klinischer Perfusion eine deutliche Reduzierung der Thrombocyten darstellen; sie ist jedoch nicht so ausgeprägt wie im Leerversuch^{64, 65}). Neuere Untersuchungen ergaben einen genaueren Einblick in das Verhalten der Blutplättchen während des extrakorporalen Kreislaufs⁴⁴). Nach Bypassbeginn wird ein starker Abfall der Thrombocyten über den reinen Verdünnungseffekt hinaus beobachtet. Dieses "Verschwinden" der Thrombocyten wird auf eine flüchtige Aggregation zurückge-

führt, die umso größer ist, je höher die Ausgangskonzentration ist. Man nimmt an, daß die nach der Passage durch die Herz-Lungen-Maschine mechanisch alterierten Plättchen "klebriger" werden und eher zur Aggregation miteinander neigen. Die Thrombocyten, die von einem durch Denaturierungsprozesse entstandenen Eiweißgel filmartig überzogen werden, bleiben leichter aneinander und an den Oberflächen des Systems haften. Die "zurückgehaltenen" Thrombocyten kehren, wenn auch nicht mehr so lebenskräftig, wieder ins strömende Blut zurück. Dieser Vorgang wird an einem Konzentrationsanstieg im Plasma gegen Ende oder nach der Perfusion erkennbar, der sich, ohne daß Thrombocyten zugeführt wurden, vollzieht ^{44, 48}).

2. Vergleich beider hier klinisch erprobter Oxygenatoren im Hinblick auf differente mechanische Alteration

Durch Gegenüberstellung der Hämolysemittelwerte beim "Topfoxygenator-Haemaccel" und beim "Beuteloxygenator-Haemaccel" gelingt es, den Parameter "Blutverdünnungsmittel" auszuschalten. Dadurch sind gewisse Rückschlüsse auf differente blutschädigende Einflüsse seitens der beiden Oxygenatortypen möglich. Das mittlere freie Hämoglobin im Plasma, bezogen auf die gesamte Perfusionsdauer oder auf eine Volumenpassage, ist beim "Topfoxygenator" signifikant höher (Ergebnisse A. 3. b). Die Regressionsgerade, die sich für die Korrelation zwischen freiem Hämoglobin im Plasma und Volumenpassagen ermitteln läßt, zeigt beim "Topfoxygenator" einen steileren Anstieg (Ergebnisse B. 2., Abbildung 5). Weiterhin spricht die stärkere Reduzierung der Thrombocyten beim "Topfoxygenator" für eine höhere Traumatisierung (Ergebnisse C. 4. b). Die etwas ausgeprägtere Verminderung der

Erythrocytenanzahl, der Hämoglobin- und der Hämatokritwerte beim "Topfoxygenator" darf analog gedeutet werden, zumal im Durchschnitt beim "Topfoxygenator" weniger Blutverdünnungsmittel zur Oxygenatorfüllung verwendet wurde (Ergebnisse C. 1. b). Ein Teilergebnis der statistischen Untersuchungen dieser Arbeit ist festzuhalten: Der "Erlanger-Topfoxygenator" traumatisiert das Blut offensichtlich stärker als der seit einigen Jahren ausschließlich eingesetzte Dispersionsoxygenator der Firma Travenol.

3. Hämolyseraten bei hypothermer Perfusionstechnik

Wird bei leichter bis mittlerer Hypothermie perfundiert, so zeigt sich meist eine niedrigere Hämolyse (Ergebnisse A. 2.). Die Anzahl Patienten in den verschiedenen Gruppen ist jedoch für eine statistische Auswertung zu gering. In zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen ist die Abhängigkeit der Hämolyse vom Temperaturgrad aufgezeigt, wobei die gewonnenen Ergebnisse keine Übereinstimmung erkennen lassen (12, 19, 54).

4. Einige Hämolyseparameter, die eine vergleichende Bewertung mit den Ergebnissen anderer herzchirurgischer Arbeitsgruppen nicht zulassen

Unterschiedlich hohe Hämolysegrade können durch die Verschiedenartigkeit der Herz-Lungen-Maschinenmodelle, die Variabilität der Perfusionstechnik (bei Normo- oder Hypothermie, mit oder ohne Blutverdünnungsmethode), die Retransfusion des abgesaugten Blutes, die Rezirkulation des Restoxygenatorinhaltes am Ende der Perfusion, differentes Krankengut sowie unterschiedliche Blutentnahmetechniken und Bestimmungsmethoden

der Hämolyse bedingt sein. Dementsprechend variieren die Angaben über die Höhe des freien Plasmahämoglobinspiegels nach extrakorporaler Perfusion von 10 bis 400 mg% in den Mitteilungen anderer herzchirurgischer Arbeitsgruppen 9, 15, 52, 54, 81, 105).

B. Diskussion der Ergebnisse beim "Topfoxygenator" mit
=====

Rheomacrodex^R bzw. Haemacel^R als Perfusionslösungen
=====

1. Methodische Schwierigkeiten bei der Bewertung der statistisch gewonnenen Ergebnisse

Mit der partiellen Füllung des "Topfoxygenators" durch Rheomacrodex^R wurde die Blutverdünnungsmethode eingeführt und erprobt. Bei der nur elf Patienten umfassenden Gruppe handelt es sich vorwiegend um Kinder mit congenitalen Vitien leichteren Grades (Tabelle 1). Das Durchschnittsalter beträgt elf Jahre und das mittlere Körpergewicht etwa 29 Kilogramm. Dementsprechend zeigen alle Größen, die im Rahmen der Korrelationsanalyse in Beziehung zur Hämolyse gesetzt wurden, die niedrigsten Mittelwerte verglichen mit den anderen Gruppen (Tabelle 3). In der folgenden Periode, in der nur noch Haemacel^R zur partiellen oder totalen Füllung des "Topfoxygenators" herangezogen wurde, gelangten auch schwierigere angeborene Herzfehler zur Korrektur. Erworbene, zum Teil schon über längere Zeit bestehende Herzfehler wurden mit einem Klappenersatz versorgt. Daher differieren die Einzelwerte in der 29 Patienten zählenden "Haemacelgruppe" besonders untereinander, was sich gerade hier in einer deutlichen Standardabweichung darstellt (Tabellen 2 und 3).

2. Ergebnisbesprechung im einzelnen

a) Hämolysemittelwertvergleich beider Gruppen (ER/RE)

Beispielhaft für die Schwierigkeiten, die sich aus der geringen Anzahl an Patienten und der starken Streuung der Einzelwerte ergeben, ist das Ergebnis des Hämolysemittelwertvergleichs beider Gruppen. Trotz des deutlich differenten Plasmahämoglobinspiegels am Ende der Perfusion läßt sich nach dem Student-test kein signifikanter Unterschied errechnen (Ergebnisse A. 3.). Die Anzahl Patienten (n) und die Standardabweichung (s) gehen so in die Formel ein, daß ein niedriges "n" und ein hohes "s" einen niedrigen "t"-Wert bedingen (Stat. Methodik S. 4). Erst bei Berücksichtigung der Volumenpassagen, die in der "Haemaccelgruppe" fast doppelt so zahlreich sind, ergibt sich ein signifikant höheres freies Hämoglobin im Plasma bei Rheomacrodex-verdünnung (Ergebnisse A. 3. a (1)).

b) Hämolyseparameter: Perfusionszeit

Unter derart ungünstigen Bedingungen ist beim "Topfoxygenator" eine lineare Beziehung der Hämolyse zur Perfusionszeit nicht zu erwarten (Ergebnisse B. 1. a). Dieses Resultat stimmt mit den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen überein (12, 17, 19, 99).

c) Veränderungen der Thrombocyten- und Erythrocytenanzahl sowie der Hämoglobin- und Hämatokritwerte

Neben einer eindeutig höheren mittleren Hämolyse zeigt sich in der "Rheomacrodexgruppe" eine stärkere Reduzierung der Blutplättchen am Ende der Perfusion (Ergebnisse C. 4. b). Weiterhin sind der Hämoglobinwert und die Anzahl Erythrocyten deutlich erniedrigt, wobei der Hämatokrit nicht ganz so stark abgesunken ist

(Ergebnisse C. 1. a, Tabelle 4). Die Differenzen im Verhalten der Hämolyse und der Thrombocyten werden noch signifikanter, wenn man bedenkt, daß im Durchschnitt in der "Rheomacrodexgruppe" bedeutend kürzer perfundiert wurde und die Anzahl Volumenpassagen deutlicher niedriger war als in der "Haemacelgruppe" (Tabelle 3). Nach Leer-, tierexperimentellen und klinischen Perfusionen mit Rheomacrodex ergibt sich eine höhere Hämolyse als bei der Verwendung von Haemacel^R 63, 92).

d) Erythrocytenvolumenveränderungen

Die leichte Zunahme des Erythrocytenvolumens in der "Rheomacrodexgruppe" im Gegensatz zur signifikanten Abnahme in der "Haemacelgruppe" (Ergebnisse C. 2. a und b) sowie der steilere Anstieg der Regressionsgeraden für die Volumenpassagen in der "Rheomacrodexgruppe" (Ergebnisse B. 2., Abbildung 5) unterstreichen die Bedeutung traumatischer Faktoren. Im Leerversuch findet man nach extrakorporaler Zirkulation mit Rheomacrodex^R verdünntem Blut eine geringfügige Abnahme des Erythrocytendurchmessers und nur unwesentliche Volumenschwankungen der roten Blutzellen; mit Haemacel^R ergibt sich analog den klinischen Ergebnissen eine leichte Erythrocytendurchmesser- und Volumenverminderung 64).

e) Hämatokrit als Indikator für den Blutverdünnungseffekt

Trotz Berücksichtigung des für Rheomacrodex^R mehrfach nachgewiesenen Plasmavolumen expandierenden Effektes 1, 36) scheint, da nur etwa 500 ml Rheomacrodex^R zur Füllung des Oxygenators verwendet wurden, der Verdünnungseffekt gering zu sein. Dies wird deutlich an der Abnahme des Hämatokrits um 18,6 % gegenüber dem Ausgangswert, wobei zusätzlich die relativ hohe Hämolyse und das relativ starke Absinken der Ery-

throcytenanzahl mitverantwortlich sind. Damit ist zugleich die Fragwürdigkeit des durch zahlreiche Faktoren bestimmten Hämatokrits als Verdünnungskriterium aufgezeigt.

f) Korrelationsanalyse der Volumengrößen (GV, MPV, BVM) und der Hämolyse

In der "Rheomacrodexgruppe" zeigt sich eine negative Korrelation zwischen der Hämolyse und den Volumengrößen "Gesamtvolumen und mittleres Perfusionsvolumen". Das bedeutet: In den Fällen, in denen mehr Rheomacrodex^R verwendet wurde, war die Hämolyse niedriger, da diese Größen die absolute Menge Blutverdünnungsmittel enthalten (Ergebnisse B. 3. a und 5. a, Abbildung 3). In der "Haemaccelgruppe" hat sich zwischen den Volumengrößen und der Hämolyse kein signifikanter Zusammenhang ergeben (Ergebnisse B. 3. b, 4. a und 5. b). Auffallend ist, daß sich fast immer in beiden Gruppen ein negatives "r" bestimmen läßt, also auch für den Parameter Blutverdünnungsmittel. Eine Auswertung ist jedoch nur dort möglich, wo eine signifikante Beziehung besteht. Dennoch läßt sich daraus schließen, daß die beiden kolloidalen Volumenersatzmittel Rheomacrodex^R und Haemaccel^R per se keine nachteilige, im Gegenteil eine positive Beeinflussung der untersuchten Blutkriterien hervorrufen.

3. Bedeutung des Blutverdünnungsmittel (Rheomacrodex^R) für Hämolyse und Thrombocytenverhalten

Zu viel Blut in der Oxygenatorfüllung hat neben den bekannten und gefürchteten Gefahren, die immer mit der Verwendung größerer Mengen homologen Blutes verbunden sind, hinsichtlich der hier untersuchten Probleme zur Folge, daß damit auch die Zahl der durch die Blutent-

nahme geschädigten Thrombocyten und Erythrocyten zunimmt. Zu wenig Anteile Rheomacrodex^R an der Oxygenatorfüllung bedeutet, daß infolge geringeren Verdünnungseffektes mehr Erythrocyten und Thrombocyten die Herz-Lungen-Maschine passieren müssen und damit auch eine größere Anzahl dieser Blutkorpuskel geschädigt werden können. Durch eine erhöhte Ausgangskonzentration und den geringeren Verdünnungseffekt wird nach der bereits früher dargelegten Vorstellung über das Thrombocytenverhalten während extrakorporaler Perfusion die Aggregationstendenz der Blutplättchen gefördert, zumal mehr lädierte Thrombocyten von Anfang an vorhanden waren. Es ist also durchaus denkbar, daß die aggregationshemmende Wirkung niedermolekularen Dextrans, die natürlich auch dosisabhängig ist, nicht in erwünschtem Ausmaß zustande kommen konnte. In der "Haemaccelgruppe" war der Verdünnungsgrad höher, da mehr Haemaccel zur Oxygenatorfüllung verwendet wurde. Der Hämatokrit gibt bei sehr niedriger mittlerer Hämolyse und relativ geringer Abnahme der Erythrocytenanzahl vorwiegend die Verdünnungswirkung durch das kolloidale Volumenersatzmittel Haemaccel^R wieder. Nach der Perfusion mit Rheomacrodex^R zeigt sich eine relativ hohe Hämolyse und starke Abnahme der Thrombocyten. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sprechen dafür, daß bei der Verwendung größerer Mengen Rheomacrodex^R mit geringeren Veränderungen zu rechnen ist. Der Einsatz größerer Mengen Rheomacrodex^R, wie sie beispielsweise zur Durchführung der Eigenblutverdünnungsmethode erforderlich ist, verbietet sich jedoch wegen der stark dehydratisierenden Wirkung sowie möglicher Störungen der Nierenfunktion und der Gerinnung.

4. Nebenwirkungen von Rheomacrodex^R beim Einsatz größerer Mengen

a) Gerinnungshemmende Wirkung von Dextran 40

Tierexperimentell und klinisch, in der Infusionstherapie ebenso wie beim extrakorporalen Kreislauf lassen sich bei der Verwendung größerer Mengen Rheomacrodex^R Störungen im Gerinnungssystem sowie größere postoperative Blutverlusten nachweisen^{10, 14, 24, 39, 43, 47, 57, 62, 73, 79, 103}). Schon aus diesem Grunde ist besonders bei der alleinigen Füllung der Herz-Lungen-Maschine mit Rheomacrodex^R Zurückhaltung geboten.

b) Dehydrierende Wirkung und der Einfluß auf die Nierenfunktion durch Rheomacrodex^R

Während der Operation ist in Abhängigkeit von der Schwere und Dauer des Eingriffs mit einer Verkleinerung des funktionellen extracellulären Flüssigkeitsraumes zu rechnen⁹¹). Die in Form von Ödemen, vorwiegend im Operationsgebiet, Intestinalbereich und Bindegewebe sequestrierte natriumreiche Flüssigkeit ist nicht mehr austauschfähig. Wird Rheomacrodex als Perfusionslösung eingesetzt, so wird diese Dehydratation noch forciert. Als hyperonkotisch wirksame Substanz entwickelt Rheomacrodex^R stark dehydrierende Eigenschaften; auf diesem Effekt beruht die allgemein anerkannte Plasmavolumenexpansion durch niedermolekulares Dextran. Eine Abnahme des lymphatischen Flusses läßt erkennen, daß die Vermehrung intravasalen Volumens zu Lasten des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens geht⁵). Daraus lassen sich bereits Konsequenzen für die Nierenfunktion während extrakorporaler Perfusion mit Rheomacrodex^R als Blutverdünnungsmittel ableiten. Eine passagere Plasmavolumensteigerung mit Dextran 40 schafft zwar günstige Voraussetzungen für

einen ausreichend hohen renalen Plasmafluß, die glomeruläre Filtrationsrate und die Urinausscheidung müssen jedoch nicht in paralleler Weise zunehmen^{13, 38}). Es tritt jedenfalls, wie sich tierexperimentell zeigen ließ, nicht sofort nach Bypassbeginn, sondern erst später eine Nierenarterienverengung ein²³). Da der intraoperativ ohnehin in unerwünschter Weise verkleinerte Extracellulärraum unter der dehydrierenden Wirkung von Rheomacrodex^R weiter abnimmt, kann sich eine Leistungsbehinderung der Niere ergeben. Mit der raschen Ausscheidung niedermolekularer Anteile von Rheomacrodex^R nimmt die Viskosität des Harns im Tubulus zu^{4, 100}); dementsprechend läßt sich stets ein visköser Harn mit hohem spezifischen Gewicht nachweisen^{4, 36, 63, 71}). Es kommt zu tubulärem Innendruckanstieg und Einlagerungen von Dextran in den Tubulusepithelien. Inwieweit sich von der reinen Speicherung eine Funktionsbehinderung oder gar eine echte zelluläre Schädigung ableiten läßt, ist noch nicht entschieden. Kompensatorisch kommt es zunächst zu einer maximalen Erweiterung der Tubuli^{4, 103}). Nach längerer Anwendung größerer Mengen Dextran 40 wird eine Einengung der Tubuluslichtung durch das Anschwellen des Epithels infolge gespeicherten Dextrans beobachtet^{22, 78}). Bei dehydrierten und hypovolämischen Patienten kann es zu einer intratubulären Stauung viskösen Harns und damit zu einer Abnahme der Geschwindigkeit des tubulären Harnstroms kommen. Da der effektive glomeruläre Filtrationsdruck aus der Differenz von glomerulärem Kapillardruck und der Summe aus kolloidosmotischem- und Kapselinnendruck resultiert, droht bei anhaltender Hypotension, wie sie unter Bypassbedingungen praktisch immer zu beobachten ist, die Gefahr, daß die glomeruläre Filtration sistiert. Durch die ausgeschiedenen Dextranmoleküle ist die Viskosität des Primärharns erhöht; weiterhin wird durch Rheomacrodex^R der kolloidos-

motische Druck deutlich angehoben. Eine Verminderung der glomerulären Filtration ruft einen verlangsamten Harnstrom und damit einen weiteren Anstieg der Viskosität mit der Gefahr der intraluminären Stauung hervor. Mit einer verlängerten Passagezeit ist aber auch ein intensiverer Kontakt der Nephrotoxine mit dem Tubulusepithel gegeben, die Natriumkonzentration im früh-distalen Tubulus steigt an; gleichsinnig wirkt sich eine Natriumresorptionsstörung aus. Die Folge ist eine Auslösung des Renin-Angiotensinmechanismus¹⁰²⁾; durch eine Konstriktion des Vas afferenz sinkt die glomeruläre Filtration weiter ab. Der Grad der Nierenfunktionsbehinderung wird durch das Zusammenwirken zahlreicher Faktoren bestimmt. So können beispielsweise die ausschließliche Füllung des Oxygenators mit Rheomacrodex^R bei langen Perfusionszeiten, einem vermehrten Anfall nephrotoxischer Stoffe infolge Hämolyse und Eiweißdenaturation, eine länger anhaltende Hypotension und etliche andere Faktoren für das Zustandekommen eines Nierenversagens ursächlich mitverantwortlich sein. Es fehlt nicht an Hinweisen im Schrifttum, die eine Nierenfunktionsbeschränkung nach Dextran 40-Anwendung beschrieben haben, sei es im Schock bei Tier und Mensch oder tierexperimentell und klinisch beim extrakorporalen Kreislauf, immer wenn größere Mengen Rheomacrodex^R kurzfristig oder kleinere Mengen langfristig ohne Einhaltung der heute allgemein gültigen Kautelen eingesetzt wurden (4, 7, 18, 22, 36, 38, 71, 103).

c) Indikationsstellung für Rheomacrodex^R als Blutverdünnungsmittel

Das anfangs in nur elf Fällen angewandte Rheomacrodex^R wurde seither nicht mehr als Perfusionslösung eingesetzt. Dextran 40 ist ein Pharmakon und kein Blutersatzstoff im eigentlichen Sinn. Es hat bei bestimmten Zuständen beispielsweise zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen seine spezielle Indikation^{1, 36)}.

Dennoch ist es offensichtlich mit gutem Erfolg in geringen Mengen beim extrakorporalen Kreislauf eingesetzt worden, wobei immer wieder die Überlegenheit von Dextran 40 gegenüber der 5 %igen Glukoselösung als Blutverdünnungsmittel hervorgehoben wird (13, 37, 43, 70, 72, 75, 82). Seine Anwendung in größeren Mengen etwa im Sinne der Eigenblutverdünnungsmethode wird aufgrund experimenteller und klinischer Erfahrungen abgelehnt (62, 83, 103). Da bei den hier klinisch durchgeführten Perfusionen nur ca. 500 ml Rheomacrodex^R verwendet wurden, ist es nicht erstaunlich, daß wesentliche Komplikationen bezogen auf die eben beschriebenen möglichen Nebenwirkungen nicht aufgetreten sind. Andererseits war die Menge niedermolekularen Dextrans zu gering, als daß die erwünschten Effekte, wie man sie von einem echten Blutersatzstoff, wenn er nur in ausreichender Menge verabreicht wird, erwarten darf.

C. Diskussion der Ergebnisse beim "Beuteloxxygenator"
=====
mit Haemaccel^R bzw. 5 %iger Glukoselösung als Per-
=====
fusionslösungen
=====

1. Hämolyse

a) Vergleich der Hämolysemittelwerte in beiden Gruppen (BH/BS)

Es zeigt sich eine signifikant höhere Hämolyse während der gesamten Bypassdauer ($p < 0,1$) wie auch pro Volumensuspassage ($0,1 < p < 0,5$), wenn 5 %ige Glukoselösung perfundiert wird. Trotz hoher Standardabweichungen (s) lassen sich nach dem "Student-Test" hohe "t"-Werte ermitteln (Ergebnisse A. 3. c, Tabelle 2). Der Unterschied stellt sich noch eindrucksvoller dar, wenn man

folgendes berücksichtigt: Bei 18 Patienten der "Haemaccelgruppe" war die Hämolyse so niedrig, daß infolge des Verdünnungseffektes nach relativ kurzen Perfusionszeiten das freie Hämoglobin am Ende der Perfusion geringer war als zu Anfang; diese Patientengruppe konnte nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen werden. Weiterhin ist zu beachten, daß in der "Glukosegruppe", verglichen mit den anderen Gruppen, am häufigsten hypotherm perfundiert wurde, und daß gerade hier die Hämolyse deutlich niedriger war als bei normothermer Perfusionstechnik (Ergebnisse A. 2., Tabelle 2). In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen finden sich zahlreiche Hinweise im Schrifttum, die nach tierexperimenteller oder klinischer Verdünnung mit 5 %iger Glukoselösung, verglichen mit den anderen Blutverdünnungsmethoden, so auch mit Haemaccel, stets höhere Hämolyseraten angeben 9, 13, 41, 48, 51, 70, 86, 92, 66).

b) Ergebnisse der Korrelationsanalyse

Während sich in der "Haemaccelgruppe" keine signifikanten Beziehungen zwischen der Hämolyse und den Volumengrößen "Blutverdünnungsmittel, Gesamtvolumen und mittleres Perfusionsvolumen" ergeben (Ergebnisse B. 3. b, 4. a und 5. b), imponieren in der "Glukosegruppe" fast immer positive Korrelationen (Ergebnisse B. 3. c, 4. b und 5. c). Das bedeutet aber, daß man eine höhere Hämolyse findet, wenn mehr Glukoselösung eingesetzt, im Durchschnitt mehr perfundiert wird und das Gesamtvolumen größer ist, wobei die beiden letztgenannten Größen die verwendete Menge Glukoselösung enthalten (Abbildung 3). In beiden Gruppen läßt sich zwischen dem freien Hämoglobin im Plasma und den beiden Parametern "Volumenpassagen" und "Perfusionszeit" eine positive Korrelation ermitteln (Ergebnisse B. 1. b und B. 2). Die Regressionsgeraden verlaufen dabei in der "Glukosegruppe" steiler (Abbildung 4 und Abbil-

dung 5). Die Ergebnisse der Regressionsanalyse gestatten den Rückschluß, daß das unterschiedliche Verhalten der Hämolyse in den beiden Gruppen bei gleichem System durch die 5 %ige Glukoselösung mitbedingt ist.

c) Bedeutung der 5 %igen Glukoselösung und anderer disponierender Faktoren für die osmotische Hämolyse

Die 5 %ige Glukoselösung ist gegenüber dem Erythrocyten leicht hypoton. Schon bei der reinen Durchmischung gleicher Teile Spenderblutes mit 5 %iger Glukoselösung kann man im Leerversuch nach einiger Zeit bereits eine Hämolyse erheblichen Ausmaßes nachweisen ¹³⁾. Bei der großen osmotischen Resistenz der menschlichen Erythrocyten ist jedoch unter in-vivo-Bedingungen nicht mit einem Platzen der roten Blutzellen im Sinne einer osmotischen Hämolyse zu rechnen. Bei Leerperfusionen konnte eine Vergrößerung des Durchmessers und des Volumens der roten Blutzellen errechnet werden, sofern mit 5 %iger Glukoselösung verdünnt wurde ⁶³⁾. Durch den Einstrom von Wasser in die Zelle nähert sie sich einer kugeligen Gestalt und wird leichter traumatisierbar. In Übereinstimmung damit findet man nach Leerperfusionen und Glukoseverdünnung stets hohe Hämolysewerte ^{64, 92)}. Bei den vorliegenden klinischen Perfusionen, bei denen Glukoselösung und Blut im Verhältnis 2 : 1 verwendet wurden, zeigt sich eine nicht signifikante, geringe Vergrößerung des Erythrocytenvolumens (Ergebnisse C. 2. b). Diese wenn auch geringfügige Zunahme des Erythrocytenvolumens kann einen ursächlichen Teilfaktor für die höhere Hämolyse darstellen. Bei Vorliegen einer Hypotonie bzw. einer Zellinnendrucksteigerung kann es durch Änderung der Erythrocytengestalt zu Strukturverschiebungen kommen, die einen Hämoglobinaustritt ermöglichen ("Chromolyse"), bevor es unter dem

weiteren Einfluß, wie zunehmender Verdünnung oder erhöhter traumatischer Exposition, zu einer Stromatolyse kommt. Erythrocyten sind gegenüber osmotisch unterschwelligen Einflüssen anfälliger, wenn sie älter, und das heißt eben wegen des geringen Wassergehaltes und der hohen Dichte rigider geworden sind. Gleiches gilt, wenn die Fähigkeit, ihre Gestalt zu ändern, infolge einer Azidose bedingten ATP- und Glutathionabnahme der Zelle eingeschränkt ist. Auch eine Verringerung des onkotischen Drucks im Plasma ist mitverantwortlich bei der Hämolyseentstehung ⁷⁴⁾. Inwieweit gerade die 5 %ige Glukoselösung als Perfusat derartige hämolysefördernde Faktoren begünstigt, soll noch eingehend erörtert werden.

2. Verhalten der 5 %igen Glukoselösung als Blutverdünnungsmittel im Blutgefäßsystem

a) Intravasales und intrakorporales Verhalten der 5 %igen Glukoselösung

In Form 5 %iger Glukoselösung zugeführtes Wasser verteilt sich rasch auf den Extra- und Intracellulärraum. Der Extracellulärraum wird kurzfristig vergrößert, erkennbar an einer Zunahme des lymphatischen Flusses ⁵⁾. Ein rasches Absinken des osmotischen Druckes in den beiden Verteilungsräumen der Glukoselösung führt vorübergehend über eine Sekretionshemmung des antidiuretischen Hormons ADH zu einer Wasserdiose, die jedoch sehr bald von einer osmotischen Diurese überlagert wird. Die stets sehr starke Hyperglykämie bei Glukoseperfusion ^{52, 93)} wird vorwiegend durch die Glukose selbst im Perfusat hervorgerufen. Zum Teil ist sie aber auch bedingt durch eine gesteigerte Glykogenolyse, die auf eine vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen zurückzuführen ist. Trotz des renalen Overflows der Glukose sinkt der ho-

he Blutzuckerspiegel während der Perfusion nur relativ wenig ab und kehrt auch nach der Operation nur langsam zur Norm zurück. Die Ursache ist in einer Glukoseverwertungsstörung bei Hemmung der Insulinaktivität durch vermehrte ACTH-Ausschüttung im Streß zu suchen¹⁰⁰⁾. Die Glukose, die tubulär nicht mehr rückresorbiert werden kann, wird zusammen mit Wasser und Elektrolyten ausgeschieden. Das rasche Verschwinden der Glukoselösung aus dem Gefäßsystem ist mitverantwortlich für das Absinken des arteriellen Reservoirs im Oxygenator. Erhebliche Mengen Glukoselösung oder Blut müssen nachgefüllt werden. Der Hämatokrit fällt nur kurzfristig ab; es zeigt sich schon bald wieder eine Anstiegstendenz. Die Glukoselösung ist onkotisch unwirksam und kann somit dem Absinken des kolloidosmotischen Drucks unter Bypassbedingungen nicht entgegenwirken. Durch den intraoperativen Blutverlust wird die zirkulierende Blutmenge vermindert. Es sinken vor allem die Albumine ab, die aufgrund ihres Wasserbindungsvermögens hauptverantwortlich für die Volumenkonstanz sind. Eiweißdenaturierungsprozesse, wie sie in Dispersionsoxygenatoren besonders ausgeprägt sind, führen ebenso wie eine stets zu beobachtende Proteinurie zu einem weiteren Absinken des Gesamteiweißspiegels. Eine Hypoproteinämie geht immer mit einer Dysproteinämie einher. Das bedeutet eine Verschiebung im Gesamteiweißgefüge zur grobdispersen Phase hin. Durch den Einstrom eiweißarmer Flüssigkeit aus dem Interstitium nimmt der kolloidosmotische Druck weiter ab. Durch zunehmende Filtration entsteht ein Defizit an intravasaler Flüssigkeit bei gleichzeitiger Förderung ödemausbildender Tendenzen. Um derartigen Flüssigkeitsverschiebungen vorzubeugen, muß Blut oder ein onkotisch wirksames Blutersatzmittel, das zumindest Teilfunktionen der Plasmaeiweiße zu übernehmen vermag, verabfolgt werden. Folge des gestörten Wechselspiels zwischen intravasaler und in-

terstitieller Flüssigkeit ist eine Abnahme des Plasmavolumens und des onkotischen Drucks. Dementsprechend ist das Gesamteiweiß besonders deutlich nach Glukoseperfusionen erniedrigt (52, 76, 84, 86).

3) Blutverdünnungseffekt bei Auffüllung des Oxygenators mit 5 %iger Glukoselösung

(1) Ergebnisse der Blutverdünnungskriterien

Wegen der kurzfristigen intravasalen Verweildauer der 5 %igen Glukoselösung ist ein relativ geringer Blutverdünnungseffekt zu erwarten. Der Hämoglobingehalt, der Hämatokritwert und die Anzahl Erythrocyten haben zwar auch in der "Glukosegruppe" signifikant abgenommen. Sie sind jedoch gegenüber dem Ausgangswert nur geringfügig vermindert. Dies gilt besonders für den Hämatokritwert, der nur um ca. 9 Relativprozent gesunken ist (Ergebnisse C. 1. c). In der "Haemaccelgruppe" sind diese Blutwerte etwas stärker und in paralleler Weise abgefallen (Ergebnisse C. 1. a). Das identische Verhalten dieser drei Blutkriterien läßt darauf schließen, daß es sich fast ausschließlich um einen Verdünnungseffekt handelt, zumal die diese Kriterien bestimmenden Faktoren in der "Haemaccelgruppe" kaum ins Gewicht fallen. In der "Glukosegruppe", in der absolut mehr Blutverdünnungsmittel verwendet wurde und der Verdünnungsgrad entsprechend etwas höher lag als in der "Haemaccelgruppe", weiterhin eine deutlich höhere Hämolyse zu beobachten war und schließlich die Anzahl Erythrocyten infolge der für die Glukoselösung beschriebenen Sequestration roter Zellmassen entscheidend reduziert wird, zeigt sich dennoch eine nur geringe Abnahme dieser Blutwerte, besonders des Hämato-krits am Ende der Perfusion.

(2) Wirkung der Blutverdünnung auf Hämolyse und Thrombocytenverhalten

Für die Blutkorpuskel. Erythrocyten und Thrombocyten hat eine nicht optimale Verdünnung zur Folge, daß sie

pro Zeiteinheit die Herz-Lungen-Maschine häufiger passieren müssen und daher einer mechanischen Alteration gegenüber stärker exponiert sind. Somit ist ein weiterer Teilfaktor aufgezeigt, der die unterschiedlich hohen Hämolyseraten in den beiden untersuchten Gruppen verständlich macht. Zugleich gelingt es, zumindest partiell - entsprechend den heutigen Erkenntnissen über das Thrombocytenverhalten während extrakorporaler Zirkulation des Blutes ⁴⁴⁾ - das differente Verhalten der Blutplättchen beim "Beutel-oxygenator", wenn 5 %ige Glukoselösung zur Oxygenatorfüllung herangezogen wurden, zu deuten.

Während in der "Glukosegruppe" die Thrombocyten signifikant angenommen haben (Ergebnisse C. 1. a), zeigt sich in der "Haemaccelgruppe" eine nur geringfügige, nicht signifikante Verminderung. Dabei stellt sich eine hohe Standardabweichung der nach der Perfusion gemessenen Werte dar (Ergebnisse C. 4. c). Aufgrund des geringen, über einen nur kurzen Zeitraum anhaltenden Verdünnungseffektes mit der 5 %igen Glukoselösung gelingt es nicht, die Konzentration der Thrombocyten so zu erniedrigen, daß die Bildung von Aggregaten erschwert wird. Soweit Mikroaggregate aus Blutplättchen nicht im Kapillarstromgebiet abgefiltert werden, gelangen sie in die Herz-Lungen-Maschine, wo sie als größere Einheit noch leichter geschädigt werden können. Ein geringer Durchströmungsdruck fördert in der Peripherie die Aggregatbildung. Außerdem kann die Desaggregation nicht so früh und ausgeprägt einsetzen, daß es zu dem erwünschten Konzentrationsanstieg der Thrombocyten im strömenden Blut kommen kann. Mit dem Nachfüllen von Blut, wie es aus den oben diskutierten Gründen bei der Verwendung von Glukoselösung infolge Absinkens des arteriellen Reservoirs im Oxygenator erforderlich ist, werden aber auch Thrombocyten, die teilweise schon vorgeschädigt sind, zugeführt. Durch den Konzentrationsanstieg noch während

der Perfusion wird wiederum die Aggregation begünstigt. Die mittlere Ausgangskonzentration der Blutplättchen war jedoch in der "Glukosegruppe" so hoch - wiederum ein disponierender Faktor zur Aggregatbildung -, daß eine Reduzierung der Thrombocyten um etwa 20 Relativprozent keine wesentliche Störung der Hämostase hervorzurufen vermochte. Nach tierexperimentellen und klinischen Perfusionsen mit 5 %iger Glukoselösung zeigt sich stets ein deutlicher Abfall der Thrombocyten; dennoch haben sich keine entscheidenden Hämostasestörungen ergeben (46, 52, 103, 105). Da jedoch bei einem so schwerwiegenden Eingriff die Gesamtgerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt ist, sind insbesondere, wenn es sich um lange Perfusionszeiten handelt, so geringe Veränderungen, wie sie sich nach Haemacclerperfusionsen darstellen, anzustreben.

3. Einfluß der 5 %igen Glukoselösung als Perfusat auf Hämodynamik, Stoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt

a) Hypovolämie, Hypotension, Hypoxie

Immer wieder wird bei Glukoseperfusion gleich zu Beginn des Bypasses ein starker Blutdruckabfall registriert (5, 53), der trotz hoher Perfusionsvolumina längere Zeit anhalten kann. Wollte man mit der 5 %igen Glukoselösung annähernd den gleichen Auffülleffekt erzielen wie beispielsweise mit einem kolloidalen Volumenersatzmittel, müßte man dreifach so große Mengen applizieren. Allerdings droht stets die Gefahr einer Überwässerung. Die Hauptursache für die deutliche Abnahme des Gesamtvolumens, begleitet von einer signifikanten Hypotension unmittelbar nach Bypaßbeginn, ist in dem Phänomen der Sequestration zu suchen.

Bei tierexperimentellen^{39, 48)} und klinischen^{25, 37, 69)} Perfusionen mit homologem Blut und/oder 5 %iger Glukoselösung ließ sich die Sequestration von Erythrocyten und Plasma nachweisen. Dabei zeigten sich die deutlichsten Veränderungen des totalen Blutvolumens, wenn Blut und 5 %ige Glukoselösung zusammen verwendet wurden; dabei nahm das Plasmavolumen noch stärker ab als bei alleiniger Füllung des Oxygenators mit Blut⁴⁸⁾. Mit zunehmender Verdünnung durch Glukoselösung vermindert sich das rote Zellvolumen. Nach der Glukoseperfusion waren das Plasmavolumen und die Erythrocyten noch einige Zeit signifikant erniedrigt, wobei auffallenderweise auch der Extracellulärflüssigkeitsraum vermindert war³⁹⁾. Bei reiner Glukoseperfusion ist der Plasmavolumenschwund bei kurzen Perfusionszeiten nicht so deutlich ausgeprägt wie bei der Perfusion von homologem Blut. Mit zunehmender Perfusionsdauer wird jedoch auch der Verlust an effektivem Blutvolumen signifikant. Im Vordergrund steht bei reiner Glukoseperfusion das "Verschwinden" roter Blutzellen, zu deren Lasten vorwiegend die deutliche Verminderung des Gesamtblutvolumens geht. Die im Zusammenhang mit der Glukoseperfusion zu beobachtende Abnahme des Gesamtblutvolumens und des effektiven Blutvolumens sowie die dadurch erzeugte schwer zu beherrschende Hypotension führen zu einer verminderten Durchblutung von Organen und Gewebe und damit zu einer allgemeinen Hypoxie. Die Folge ist eine Förderung azidotischer Tendenzen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, daß durch die Sequestration bestimmte Gefäßabschnitte inaktiviert werden. Als bevorzugte Orte der Sequestration werden einmal der Bereich der Traumatisierung, zum anderen aufgrund der sich häufig postoperativ ergebenden pulmonalen Komplikationen die Lunge angenommen^{37, 69)}. Die Gefäßbezirke, in denen Blut gespeichert ist, sind blockiert. Infolge Hypoxie setzt die anärobe Glykolyse ein, die zu einem vermehrten Auftreten saurer Stoffwechselprodukte führt.

b) Metabolische Azidose

(1) Allgemein azidosefördernde Faktoren

Ein Patient, der vor der Operation längere Zeit hungert und keine den calorischen Bedürfnissen angepaßte Infusionstherapie erhält, baut körpereigene Substanzen, wie Glykogen und Eiweiß, ab. Narkose und chirurgische Vorbereitung, die Lagerung des Patienten sowie die Raumtemperatur können bereits zu Störungen im Säure-Basen-Haushalt führen. Im Rahmen einer gesteigerten Streßsymptomatik findet man neben einem vermehrten Glykogenabbau und Eiweißkatabolismus vor allem einen Anstieg der freien Fettsäuren und Ketonkörper infolge gesteigerter Lipolyse. Daneben führen Eiweißdenaturierungsvorgänge und Blutagglutination zu Störungen im Gasaustausch. Bei nicht ausreichend hohen Perfusionsvolumina steigt der Azidosegrad an. Da zunächst eine sauerstofffreie Lösung den Organismus durchströmt, ist zumindest vorübergehend mit einer Gewebhypoxie zu rechnen. Eine die physiologischen Grenzen überschreitende Verdünnung des Patientenblutes hat infolge verminderter Sauerstofftransportkapazität den gleichen Effekt ¹⁰¹⁾. Eine leichte Plasmaansäuerung zu Beginn ist zumindest teilweise auch auf eine Verdünnung der Pufferagentien des Plasmas zurückzuführen.

(2) Rolle der 5 %igen Glukoselösung bei der Azidoseentstehung

Der pH-Wert der 5 %igen Glukoselösung liegt im sauren Bereich (3,9 - 4,1) ^{2, 65, 92)}. Die Abpufferung dieser sauren Valenzen stellt für den perfundierten Organismus, dessen Gesamtpufferkapazität ohnehin schon erheblich beansprucht ist, zwar eine zusätzliche Belastung dar, sollte aber nicht überbewertet werden. In Vitro lassen sich größere Mengen einer Lösung, deren pH-Wert sauer ist, mit geringen Mengen Blut in den

physiologischen pH-Bereich anheben 2, 7, 92). Wenn während Glukoseperfusion das Standardbicarbonat deutlich absinkt 2, 52, 84), so spielt der saure pH-Wert der Ausgangslösung sicher eine untergeordnete Rolle. Entscheidend ist der Effekt der Lösung auf Organ- und Gewebepfusion. Dies wird deutlich beim Vergleich mit dem kolloidalen Volumenersatzmittel Rheomacrodex^R, dessen pH-Wert mit 4,5 - 5,6 2, 36, 65, 92) ebenfalls im Sauren liegt, das aber aufgrund seiner volumenexpandierenden Eigenschaften die Mikrozirkulation in der Peripherie verbessert und damit azidotischen Tendenzen entgegenwirkt. Eine wesentliche Verschiebung im Säure-Basen-Gleichgewicht ist daher nicht zu erwarten 2, 74, 92). Wird die Diurese durch die 5 %ige Glukoselösung allzu intensiv gesteigert, so kann dies zu einer vermehrten Bicarbonatausscheidung führen und zu einer Störung der renalen Puffermechanismen beitragen. Durch die Nachfüllung von Blut bei Absinken des Flüssigkeitsspiegels im Oxygenator während der Glukoseperfusion wird Milchsäure verabreicht. Es werden aber auch Thrombocyten zugeführt, wodurch die Bildung von Mikroaggregaten und, soweit diese im Kapillarstromgebiet abgefiltert werden, die Ausbildung einer metabolischen Azidose begünstigt wird. Von ausschlaggebender Bedeutung für eine Einschränkung der Pufferkapazität während Glukoseperfusion ist einmal die bereits eingehend diskutierte Verminderung der aktuell zirkulierenden Blutmenge begleitet von einer Hypotension. Weiterhin ist es die partielle oder totale Unterbrechung der Zirkulation des Blutes in einigen Gefäßbezirken. Beide Faktoren wirken sich bei langen Perfusionszeiten potenzierend azidosefördernd aus.

(3) Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten

Bei den hier klinisch durchgeführten Perfusionen wird Natriumbicarbonat bereits dem Perfusat zugegeben. Vielerorts wird es prophylaktisch und therapeutisch eingesetzt. Während des Bypasses muß Natriumbicarbonat

häufig vorwiegend zum Ersatz entsprechender Verluste zugeführt werden^{52, 74, 96}). Bei Verwendung alkalisierender Substanzen kann es sich, soweit es nicht die Substitution ausgeschiedenen Bicarbonats betrifft, nur um eine symptomatische Maßnahme handeln. Damit läßt sich die Hauptursache der Azidose, die allgemeine Hypoxydose, nicht beheben. Es gilt, durch den Einsatz eines kolloidalen Volumenersatzmittels als Perfusionslösung eine optimale Organ- und Gewebepерfusion anzustreben. Die Verwendung antiketogen wirksamer Lösungen, beispielsweise von Xylit, als Zusatz zum Perfusat ist zu erwägen. Damit will man den Eiweißkatabolismus bekämpfen, den Abbau von Glykogen verhindern und eine gesteigerte Lipolyse hemmen. Erstrebt wird, den streßbedingten Stoffwechselentgleisungen entgegenzuwirken und die Alkalireserve zu schonen. Xylit wird insulinunabhängig über den Fructosestoffwechsel abgebaut. Eine günstigere Gestaltung des Gesamtenergiestoffwechsels und eine Verbesserung der Glukoseutilisation werden ihm zugeschrieben^{59, 98}).

4. Zusammenhang zwischen Kalium- und Myocardstoffwechselstörung infolge Azidose

a) Ursachen für eine Störung im Kaliumstoffwechsel

(1) Metabolische Azidose (Kaliumverteilungsstörungen)

Mit zunehmender azidöti scher Stoffwechsella ge nimmt die Verschiebung innerhalb der Sauerstoffdissoziationskurve zu. Die Sauerstoffsättigung des Blutes ist erniedrigt. Eine zunehmende Verschlechterung der Sauerstoffversorgung von Organen und Gewebe ist die Folge. Damit bahnt sich ein circulus vitiosus an, der energisch anzugehen ist. Da die gesamte Stoffwechselregulation an oxydative Vorgänge gebunden ist, gehören Störungen im normalen Zellmetabolismus zu den wesentlichen Folgen einer Azidose.

Eine tierexperimentell durch Hämatininjektion oder intravasale Wasserhämolyse erzeugte extracelluläre metabolische Azidose, die in einem deutlichen Abfall der Alkalireserve zum Ausdruck kommt, führt zu einem Kaliumverlust des Erythrocyten^{29, 30)} und der Skelett- beziehungsweise Herzmuskelzelle^{31, 42)}. Die Ursache ist in einem Absinken des ATP-Gehalts der Zelle zu suchen. Eine Leistungsminderung der aktiven Transportmechanismen muß bei gleichbleibender passiver Diffusion zu einer Verkleinerung des Kaliumquotienten (K_i/K_e) führen. Im Austausch diffundieren für Kaliumionen die leistungsmindernden Natrium- und Wasserstoffionen in die Zelle. Die Zufuhr von Natriumbicarbonat beispielsweise nach Hämatininjektion zur Abpufferung freier saurer Valenzen ändert jedoch nichts an der hypoxydatischen Stoffwechsellage, weshalb sich auch die Kaliumstoffwechselstörungen nicht beseitigen lassen²⁸⁾. Auch bei klinischen Perfusionen mit 5 %iger Glukoselösung zeigt sich eine deutliche Abnahme des Erythrocytenkaliums bei einer hypoxisch bedingten Stoffwechsellage⁵²⁾. In jedem Fall kommt es über eine Abnahme des ATP in der Zelle zu einem Verlust an intracellulärem Kalium.

(2) Weitere Ursachen für einen Anstieg extracellulären Kaliums

Präoperative Nahrungskarenz führt ebenso wie intraoperativer Streß zu einem gesteigerten Glykogenabbau und erhöhten Eiweißkatabolismus. Infolge gestörter Glukoseutilisation werden endogene Aminosäuren zur Deckung des Energiebedarfs im Rahmen der Glukoneogenese umgesetzt. Die dadurch hervorgerufenen Stickstoffverluste tragen mit zu einer negativen Kaliumbilanz bei. Der unvermeidlich durch Operationstrauma bedingte Gewebsuntergang ruft ebenso wie die Hämolyse einen Anstieg extracellulären Kaliums hervor.

(3) Aussagekraft des Serumkaliumspiegels

Der Serumkaliumspiegel repräsentiert nur wenige Prozent des Körperkaliums; er sagt nichts aus über die Kaliumverhältnisse in der Zelle. Bei Vorliegen von Mikrozirkulationsstörungen kann das Kalium im Extracellulärraum liegen bleiben. Der Austausch zwischen Extracellulärraum und Serum setzt erst ein, wenn sich die Durchströmungsverhältnisse in der Peripherie gebessert haben. Generell kann die Zelle an Kalium verarmt sein, gleichgültig ob eine Hypo-, Normo- oder Hyperkaliämie vorliegt. Der Serumspiegel gestattet nur in Zusammenschau mit dem Na/K-Quotienten im Urin gewisse Rückschlüsse. Das Elektrokardiogramm vermag bei noch völlig normalen Serumkaliumwerten bereits eine Verteilungsstörung im Sinne einer Abnahme des "transmembranen Kaliumdiffusionsgradienten" im Herzmuskel anzuzeigen ⁵⁵⁾.

(4) Bedingungen für Körperkaliumverluste

In Abhängigkeit von der Größe des intraoperativen Blutverlustes sowie der postoperativen Saugdrainage kann der Organismus erheblich an Kalium verlieren. Für die Ausscheidung extracellulären Kaliums ist die Nierenfunktion bestimmend.

Bei einer Polyurie wird nicht nur erhöhtes extracelluläres Kalium ausgeschieden; es entstehen zusätzliche Verluste an Kalium. Diese kann beispielsweise durch eine osmotische Diurese bei Glukoseperfusion oder durch eine tubuläre Hypoxie im Sinne einer "Niere im Schock" bedingt sein. Im Rahmen der nach Glukoseperfusionen beobachteten Elektrolytstörungen steht eine Hypokaliämie im Vordergrund ^{49, 62, 86)}. Sie ist dort besonders ernst zu bewerten, wo stark digitalisiert wurde. Mit der Ausscheidung großer Harnmengen sind immer erhebliche Verluste von Kationen und Bicarbonat verbunden. Entsprechend findet man während der Glukoseperfusion hohe Natriumkonzentrationen im Urin ^{49, 84)} bei gleichzeitiger Abnahme der Serumnatriumwerte ^{52, 86)}. Fällt aus schon

diskutierten Gründen vermehrt extracelluläres Kalium an und erhöht sich gleichzeitig die Ausscheidung von Kalium im Harn, so wird sich am Serumkaliumspiegel nicht viel ändern. Auf dem Höhepunkt einer induzierten massiven Diurese, die mit einem Maximum der Natriumelimination und einer Abnahme des Extracellulärflüssigkeitsvolumens einhergeht, nimmt die Kaliumausscheidung immer mehr zu, vorwiegend in der Phase nach der Perfusion und postoperativ. Die gesteigerte Kaliurese ⁴⁹⁾ wird durch den sich allmählich durchsetzenden Aldosteronismus forciert. Das vermehrte Angebot von Natrium an den distalen Tubulus, begleitet von einer negativen Natriumbilanz, einer gleichzeitigen Abnahme des Extracellulärarraums, die mit einer die Phase nach der Perfusion kennzeichnenden Hypovolämie Hand in Hand geht, führt über eine Aktivierung des Reninsystems zu einer Aldosteron bedingten vermehrten Wasser- und Natriumretention bei gleichzeitiger Kaliumsekretion. Wann dieser an sich physiologische Regulationsmechanismus therapeutisch durchbrochen werden muß, beispielsweise auch durch Aldosteronantagonisten, hängt von der Intensität der Streßsymptomatik ab. Bleibt nach ausreichender Volumenssubstitution eine Oligurie mit niedrigem Na-K-Quotienten im Harn bestehen, so ist dies ein Hinweis auf einen sekundären Aldosteronismus und rechtfertigt den Einsatz von Aldosteronantagonisten. Die Tatsache, daß Streßulcera nachgewiesen werden konnten ⁵²⁾, beweist, wie die streßbedingten Reaktionen zu einem pathogenetisch überschießenden Prinzip werden können.

b) Gestörter Myocardstoffwechsel

(1) Ursachen

Der Verlust der Herzmuskelzelle an Kalium geht mit einer Anreicherung der zellschädigenden, leistungsmindernden Natrium- und Wasserstoffionen einher. Ursache ist eine Störung der Elementarprozesse infolge Hypoxie, Azidose

und ATP-Mangel, die die Funktionstüchtigkeit der restitutiven Ionenpumpen herabsetzen. Entscheidend bestimmt wird der weitere Verlauf in der besonders kritischen Zeit nach Beendigung der extrakorporalen Perfusion und in der postoperativen Periode durch eine den Erfordernissen qualitativ und quantitativ angepaßte Infusions- und Transfusionstherapie. Eine Hypervolämie infolge Übertransfusion ist mindestens genauso gefährlich wie eine Hypovolämie, da stets eine akute Herzinsuffizienz droht. So muß beispielsweise gerade bei Glukoseperfusionen das Einsetzen der Desequestration nach der Operation beachtet werden. Es kommt nämlich zu einer Vermehrung des intravasalen Plasma- und Erythrocytenvolumens, die nach Zeitpunkt und Umfang schwer berechenbar ist. Man muß sich jedenfalls davor hüten, isotopische Normovolämie erzwingen zu wollen. Bei Patienten mit erworbenen Herzfehlern wie auch mit lange bestehenden congenitalen Vitien ist das Herz schon präoperativ mehr oder weniger insuffizient, da jede Druck- und/oder Volumenüberlastung eine Störung im Ablauf der Elementarprozesse herbeiführt. Durch die Operation am offenen Herzen mit extrakorporaler Zirkulation des Blutes werden, wie schon besprochen, die biochemischen und elektrophysiologischen Elementarprozesse beeinträchtigt. Es droht häufig die Gefahr einer akuten Herzinsuffizienz infolge Rhythmusstörungen. Bei Vorliegen einer Oligoanurie ist eine Hyperkaliämie mit ihren schwerwiegenden Komplikationen zu fürchten.

(2) Folgen

Ein insuffizientes Herz bedeutet infolge beeinträchtigter Hämodynamik und der sich konsekutiv ergebenden hypoxisch bedingten Veränderungen im Stoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt eine akute Gefahr für alle Organfunktionen. Davon betroffen sind vorwiegend die gegenüber Sauerstoffmangel besonders empfindlichen Organe wie Gehirn, Niere, Leber und Herz. Eine der gefürchte-

ten Komplikationen stellt das Gehirnödem dar. Hypoxie infolge Minderperfusion des Cerebrums und dadurch bedingte Kationentransportstörung begünstigt die Gehirnödembildung. Große Mengen kolloidfreier Lösungen können zur Hirnschwellung führen. Mit 5 %iger Glukoselösung werden beispielsweise größere Mengen freien Wassers zugeführt. Der Intracellulärraum wird leicht hypoton und es entwickelt sich das Bild einer Zellschwellung mit den Symptomen einer Wasserintoxikation. Zu den disponierenden ödemfördernden Faktoren zählen: Absinken des kolloidosmotischen Drucks, Gefäßwandschädigung infolge metabolischer Azidose mit Permeabilitätsstörungen sowie eine Einschränkung der Nierenausscheidung. Das während des extrakorporalen Kreislaufs schlecht perfundierte Lungengewebe, ohnehin als ein bevorzugter Ort von Mikrozirkulationsstörungen erkannt, ist nach der Perfusion nicht voll funktionstüchtig. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck ist deutlich erniedrigt, der Partialdruck für CO_2 steigt an, da CO_2 nicht mehr richtig abgeatmet werden kann. Zu einer schon bestehenden metabolischen kann sich eine respiratorische Azidose hinzugesellen. Metabolisierung, Eiweißsynthese und andere Funktionen der Leber sind infolge Minderperfusion eingeschränkt. Auf die Komplikationen, die sich seitens der Niere bei reduzierter Herzleistung ergeben, soll noch näher im folgenden eingegangen werden.

(3) Prophylaktische und therapeutische Möglichkeiten

Vor der Operation erhalten die meisten Patienten repolarisierende Lösungen ⁵⁶⁾. Sie enthalten neben hochprozentiger Glukose und Insulin vor allem das Kalium-Magnesium-Aspartat (Tromcardin^R). Entscheidend bei der Substitution verlorengegangenen Kaliums ist die Zufuhr eines Trägerstoffs, der einerseits Kalium in die Zelle und andererseits Natrium und damit auch Wasser aus der Zelle herauszuschaffen vermag. Mit den repolarisierenden Lösungen scheint es zu gelingen, da mit der Bereitstel-

lung energieliefernder Substrate für den Aufbau von ATP die stark energieverbrauchenden aktiven Transportmechanismen für die Ionenverschiebungen ermöglicht werden, den Myocardstoffwechsel wesentlich zu verbessern⁵⁵⁾. Die Zugabe zumindest von Kalium-Magnesium-Aspartat zur Perfusionslösung ist zu diskutieren.

5. Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Hämolyse während extrakorporalem Kreislauf

a) Parameter der Nierenfunktion unter Bypaßbedingungen

Im Schrifttum über Operationen am offenen Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine finden sich zahlreiche Hinweise auf ein intra- oder postoperatives Nierenversagen (12, 15, 35, 52, 101, 103, 104). Leichtere passagere funktionelle Störungen werden oft nicht erkannt oder selten genannt. Aus zahlreichen Gründen ist der renale Plasmafluß erniedrigt und damit die Nierenfunktion eingeschränkt. Mit einer Herabsetzung der glomerulären Filtration erhöht sich die Disposition der Niere gegenüber nephrotoxisch wirksamen Substanzen. Eine nicht ausreichend hohe Perfusion^{87, 90)} ist hauptverantwortlich für eine Minderdurchblutung der Niere. Auch den Herzzeitvolumina angegliche Maschinenzzeitvolumina sind noch deutlich gegenüber dem Herzzeitvolumen erniedrigt. Hinzu kommt die Schwierigkeit, daß sich nicht immer adäquate Perfusionsvolumina aufrechterhalten lassen. Selbst wenn es gelingt, den mittleren arteriellen Druck näherungsweise in den Normbereich anzuheben, ist damit nicht unbedingt eine optimale Organdurchblutung gewährleistet. Dies gilt besonders für die Niere, deren Durchblutung durch einige zusätzliche Parameter reguliert wird. Es ließ sich zeigen, daß trotz hoher Perfusionsvolumina und fast normaler Blutdruckverhältnisse der renale Plasmastrom und die Nierenfunktion signifikant erniedrigt sein

können 87, 90). Der mittlere arterielle Druck stellt somit einen recht unzuverlässigen Indikator für die Nierendurchblutung dar. Ein Anstieg der Katecholamin-konzentration, sei es infolge metabolischer Azidose oder einer gesteigerten Streßsymptomatik, aber auch die Freisetzung vasoaktiver Stoffe aus traumatisierten Blutbestandteilen führen zu einer Drosselung der Nierendurchblutung infolge Vasokonstriktion. Dabei muß jedoch die verminderte Ansprechbarkeit des Herz-Kreislaufsystems auf Katecholamine bei Azidose berücksichtigt werden. Auf die Bedeutung einer infolge Myocardstoffwechselstörung reduzierten Herzleistung in der Phase nach der Perfusion und postoperativ für die Nierendurchblutung ist schon hingewiesen worden. So ist auch der Einfluß der Perfusatzusammensetzung auf die genannten Parameter der Nierendurchblutung schon eingehend diskutiert worden.

b) Abbau- und Ausscheidungsmechanismen freien Hämoglobins im Plasma im Hinblick auf potentiell nephrotoxische Eigenschaften

Das Hämoglobin, das aus dem Erythrocyten frei wird, bildet mit verschiedenen Eiweißkörpern des Blutes Komplexe 12, 32, 60, 61, 80). Die Hauptrolle spielt dabei das Haptoglobin, aber auch Beta-Globuline und Albuminfraktionen gehören zu den Trägersubstanzen 32). Der Hämoglobin-Haptoglobinkomplex wird rasch über das Retikuloendotheliale System aus dem Plasma eliminiert und vorwiegend in der Leber abgebaut 12, 60). Wegen seines hohen Molekulargewichtes (175.000) ist er nicht harnfähig 27, 61, 80), während das kleinere Hämoglobinmolekül (MG: 68.000) 32) unter physiologischen Bedingungen zumindest in Spuren die Poren der Glomerulusemembran passieren kann. Dieser Mechanismus stellt als extrarenale Nierenschwelle einen Schutz gegenüber der potentiell toxischen Wirkung freien Hämoglobins und seiner Abbauprodukte dar und bewahrt den Körper vor größeren Hämoglobi-

globinverlusten. Ist die Bindungskapazität komplexbildender Eiweißkörper erschöpft, so kann freies Hämoglobin in den Tubulus ausgeschieden werden. Bei funktionstüchtigen Tubulusepithelien wird das Hämoglobinkomplekt bis zu einem Maximum rückresorbiert; dieser Vorgang kann als intrarenale Nierenschwelle aufgefaßt werden. Da intra- und extrarenale Nierenschwelle durch zahlreiche schwierig zu erfassende Faktoren bestimmt wird, schwanken die Angaben darüber, wann eine Hämoglobinurie eintritt, erheblich ^{32, 54, 60, 61}). Es konnte nachgewiesen werden, daß zwischen der Höhe des Plasmahämoglobinspiegels und der im Urin ausgeschiedenen Hämoglobinemenge eine Korrelation besteht ³). Experimentelle und klinische Untersuchungen haben zu der Annahme geführt, daß sofort nach Freiwerden des Hämoglobins dieses über einen noch nicht genau definierten Mechanismus direkt im Gewebe abgelagert wird ³). Ein Anstieg des freien Hämoglobins soll zu fortschreitend höheren Hämoglobinkonzentrationen in der Nierenrinde führen, die als Hauptablagerungsart gefunden wurde. Auf diese Ablagerung in der Nierenrinde, vorwiegend in den Tubuli, beziehen die Autoren den nephrotoxischen Effekt des freien Hämoglobins. Über welchen Wirkungsmechanismus die Ablagerung des freien Hämoglobins zu einer Nierenschädigung führen kann, ist noch nicht entschieden. Experimentell konnte gezeigt werden, daß bei einem Urin-pH unter 6 Hämoglobin im Tubuluslumen ausfällt. Es kommt zur Bildung von Methämoglobin, das als Nephrotoxin eine Tubulusschädigung hervorrufen kann ⁸⁹). Von dem bei der Hämolyse freiwerdenden Zellstromatin soll eine Nierenschädigung wie beim Crushsyndrom erzeugt werden. Neben dem absoluten Hämolysegrad und dem Verhalten des Urin-pH ist im Hinblick auf die Toxizität freien Hämoglobins und seiner Abbauprodukte die Gesamtmenge bindungsfähiger Eiweißkörper von Bedeutung. Blutverlust, Eiweißdenaturierungsprozesse im Oxygenator und Proteinurie führen zu einer Verminderung des Gesamtei-

weisses. In einer minderdurchbluteten Leber ist die Eiweißsynthese beeinträchtigt. Bei Kindern und bei Patienten mit einer Polyglobulie ist der Gesamteiweißgehalt des Blutes ohnehin schon niedriger. Auf die Tatsache, daß gerade nach Glukoseperfusionen die Veränderungen im Eiweißgefüge ausgeprägter sind, ist schon hingewiesen worden. Daraus resultiert, daß mit einer eingeschränkten Transportkapazität des Blutes für das freie Hämoglobin zu rechnen ist.

c) Nierenfunktion und Hämolyse unter Berücksichtigung des Blutverdünnungsmittels

Der Zusammenhang zwischen perfusionsbedingter Hämolyse und einer Einschränkung der Nierenfunktion wird heute allgemein anerkannt (3, 15, 21, 35, 104). Durch Hämoglobininjektionen ist experimentell die Abhängigkeit der Nierenschädigung von der Höhe des Plasmahämoglobinspiegels nachgewiesen worden (33, 60). Je mehr die Nierenfunktion durch andere sie bestimmende und eingehend dargestellte Faktoren in Mitleidenschaft gezogen ist, umso eher ist schon ein niedriger Plasmahämoglobinspiegel geeignet, eine Nierenschädigung herbeizuführen. Die Gefahr, daß sich intra- oder postoperativ ein akutes Nierenversagen entwickelt, liegt in dem Zusammentreffen zahlreicher die Nierenfunktion beeinträchtigender Kriterien mit einem erhöhten Anfall von Hämolyse. Es fehlt nicht an Hinweisen in der Literatur über den extrakorporalen Kreislauf, die eine solche multifaktoriell bestimmte Pathogenese aufgrund tierexperimenteller oder klinischer Beobachtungen bestätigen (12, 15, 21, 52, 81, 87, 90, 101). Es leuchtet ein, daß das Risiko renaler Komplikationen mit zunehmender Perfusionsdauer ansteigt. Aus der Tatsache, daß in der "Glukosegruppe" die Hämolyse höher war bei stärkerem Abfall des Gesamteiweißes und damit verminderter Bindungskapazität toxischer Abbauprodukte und weiterhin deutlichere Veränderungen in

Hämodynamik, Stoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt zu erwarten sind, läßt sich folgern, daß eher mit Nierenkomplikationen zu rechnen ist.

6. Abschließende und zusammenfassende Begründung für die Indikation von Haemaccel als Blutverdünnungsmittel bei extrakorporaler Perfusion

a) Wirkung von Haemaccel auf Organ- und Gewebeperfusion

Als kolloidales Volumenersatzmittel mit onkotischer Aktivität weist Haemaccel^R eine ausreichende intravasale Verweildauer auf; der Hämatokrit nimmt in Umfang und Dauer den Erfordernissen entsprechend ab. Ein annähernd konstantes Plasmavolumen während extrakorporaler Zirkulation des Blutes gewährleistet eine ausreichend gute Perfusion von Gewebe und Organen. Damit kann einer Hypovolämie, Hypotension und Hypoxie unter Bypassbedingungen vorgebeugt und entgegengewirkt werden. Tierexperimentell und klinisch ist durch kapillarmikroskopische Beobachtungen sowie Elektrokardiogramm- und Elektroencephalogrammuntersuchungen der gute Durchströmungseffekt des Haemaccel^R für den Mikrozirkulationsbereich nachgewiesen worden (45, 90). Dadurch gelingt es, eine der Hauptursachen für Störungen im Säure-Basen-Haushalt weitgehend auszuschalten. Soweit sich saure Stoffwechselprodukte angesammelt haben, werden sie rasch mobilisiert und ein weiterer Anstieg vermieden. Durch die Anregung körpereigener Regulationsmechanismen wird die Gesamtpufferkapazität erweitert. Mit seinem dem Blut ähnlichen pH-Wert von 7,2^{2, 36, 65, 92}) wird Haemaccel^R der Forderung gerecht, die ohnehin überforderten Puffermechanismen nicht noch zusätzlich durch die Zufuhr saurer Valenzen zu belasten. Durch eine verbesserte Durchblutung des Gehirns und verminderter Tendenz zu metabolischer Azidose wird der Komplika-

tion eines Gehirnödems vorgebeugt. Hinzu kommt, daß bei Haemaccel^R keine Gefahr der Überladung von Extra- und Intracellulärraum besteht. In einer gut durchströmten Leber sind Metabolisierung, Eiweißsynthese und andere Funktionen gewährleistet.

b) Haemaccel und Blutgerinnung

Eine erhöhte Blutungsneigung stellt eine der gefürchteten postoperativen Komplikationen dar. Dabei können neben zahlreichen anderen Faktoren eine starke Thrombocytenreduzierung sowie eine Beeinträchtigung der Thrombocytenfunktionen Hämostasestörungen mitveranlassen. Aufgrund der gewonnenen statistischen Ergebnisse darf bei Haemaccelperfusion mit geringen Veränderungen gerechnet werden. Übereinstimmend wird im Schrifttum über eine positive Beeinflussung der Blutgerinnungsverhältnisse nach Haemaccelanwendung als Infusions- oder Perfusionslösung sowie über niedrige postoperative Blutverluste berichtet (6, 11, 18, 24, 40, 65, 68, 76, 79, 103).

c) Haemaccel^R und Nierenfunktion unter besonderer Berücksichtigung der Hämolyse

(1) Diurese bei Haemaccelanwendung

Bei tierexperimenteller oder klinischer Anwendung von Haemaccel^R als Infusions- oder Perfusionslösung zeigte sich stets eine gute Verträglichkeit sowie eine Steigerung der Diurese (18, 38, 53, 71, 76, 77, 103). Selbst nach Einsatz größerer Mengen Haemaccel^R waren nur geringe funktionelle, reversible Veränderungen, die als "reabsorptive Vakuolisierung" beschrieben wurden, zu beobachten (34, 50, 103). Die im Harn ausgeschiedenen Elektrolyte führen zu kaum meßbaren Serumelektrolytveränderungen, da Haemaccel^R die Hauptelektrolyte des Blutes enthält. In einer raschen und einige Zeit anhaltenden Auffüllung des gesamten Extracellulärraums ist eine der

wesentlichen Ursachen für die gute Nierenfunktion zu sehen. Das intravasale Verhalten ist durch seine Eigenschaften als kolloidales Volumenersatzmittel begründet. Damit gelingt es, eine Hypovolämie und Dehydratation zu verhindern und eine gute Durchblutung und glomeruläre Filtrationsleistung der Nieren zu ermöglichen. Die Ausscheidung von Makromolekülen erzeugt zudem eine geringe osmotische Diurese. Auf eine zusätzliche Diureseförderung durch Mannit konnte bei den hier klinisch durchgeführten Perfusionen mit Haemaccel^R verzichtet werden.

(2) Risiko renaler Komplikationen nach Haemaccelperfusionen

Da mit einem nur geringen Abfall des Gesamteiweißspiegels im Blut nach Haemaccelperfusion zu rechnen ist ⁷⁶⁾, die Hämolyse stets sehr niedrig war und für die, die Nierenfunktion bestimmenden Kriterien infolge der positiven Beeinflussung von Hämodynamik, Stoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt durch Haemaccel^R nur geringe Veränderungen zu erwarten sind, scheint gerade bei längeren Perfusionszeiten eine größere Sicherheit vor ernststen Nierenkomplikationen gewährleistet zu sein. Aufgrund der gewonnenen statistischen Ergebnisse und der Überlegungen, die an Hand der Literatur über die Pathophysiologie des extrakorporalen Kreislaufs mit Hilfe der Blutverdünnungsmethode angestellt wurden, scheint Haemaccel^R, das häufig mit Erfolg als Perfusionslösung eingesetzt wurde ^{68, 76, 92, 96, 97, 103)} bevorzugt zur partiellen oder totalen Hämodilution besonders bei längeren Perfusionszeiten geeignet zu sein.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Überlegenheit der Blutverdünnungsmethode gegenüber einer Perfusion mit homologem Blut ist umfangreich dokumentiert und allgemein anerkannt. Um eine den Erfordernissen entsprechende Verdünnung zu ermöglichen, müssen die Oxygenatoren nach Bauweise und Funktionsprinzip ein ausreichendes Oxygeniervermögen aufweisen und eine möglichst geringe Traumatisierung des Blutes gewährleisten. Als Indikator für den Grad der Blut-schädigung dienen Hämolyse und das Verhalten fester Blutbestandteile.

Ziel dieser Arbeit war es, das Verhalten fester und gelöster Blutbestandteile während des extrakorporalen Kreislaufs unter dem Einfluß verschiedener seit 1963 experimentell und klinisch erprobter Blutverdünnungsmittel zu analysieren. Zur Klärung eines möglichen Kausalzusammenhanges dieser Blutveränderungen mit den jeweils eingesetzten Perfusionslösungen wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der Hämolyse und einiger wesentlicher sie bestimmender Parameter durchgeführt. Die Deutung der gewonnenen Ergebnisse erfolgte unter Heranziehung der einschlägigen Fachliteratur.

Von 1963 bis 1965 wurde beim "Erlanger Topfoxygenator" eine Blutverdünnung mit Rheomacrodex^R bzw. Haemaccel^R durchgeführt. Seit 1965 wurde ausschließlich der Dispersionsoxygenator der Firma Travenol eingesetzt, wobei Haemaccel^R bzw. 5 %ige Glukoselösung als Perfusionslösungen Anwendung fanden.

Es zeigte sich aufgrund der statistisch ermittelten Ergebnisse, daß der "Erlanger Topfoxygenator" das Blut stärker traumatisierte als der Dispersionsoxygenator der Firma Travenol. Nach Perfusion mit Rheomacrodex^R wurde eine höhere mittlere Hämolyserate und eine deutlichere Reduzierung der Thrombocyten beobachtet. Die

Ergebnisse der Korrelationsanalyse ließen erkennen, daß bei einer stärkeren Verdünnung mit Rheomacrodex^R bessere Ergebnisse erzielt worden wären. Da jedoch beim Einsatz größerer Mengen des 10 %igen niedermolekularen Dextrans mit Nebenwirkungen seitens des Gerinnungssystems und der Nierenfunktion gerechnet werden muß, scheint es als Blutverdünnungsmittel besonders im Hinblick auf die Durchführung der Eigenblutverdünnungsmethode, wie sie heute angestrebt wird, nicht geeignet zu sein. Rheomacrodex^R ist kein Volumenersatzmittel im eigentlichen Sinn, sondern ein Pharmakon mit spezifischer Indikationsstellung.

Beim "Beuteloxygenator" (Dispersionsoxygenator der Firma Travenol) fanden sich nach "Glukoseperfusion" signifikant höhere Hämolysewerte, sowie eine deutlichere Verminderung der Thrombocyten als nach "Haemacclerperfusion". Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse demonstrieren eindrucksvoll die positiven Korrelationen zwischen der Hämolyse und den untersuchten Volumengrößen, wenn 5 %ige Glukoselösung verwendet wurde.

Als Ursache für das unterschiedliche Verhalten werden neben traumatischen Faktoren spezifisch osmotische und andere Einflüsse diskutiert, die sich aus dem Verhalten der Glukoselösung gegenüber dem Erythrocyten und der ihm umgebenden Blutflüssigkeit ableiten lassen. Der in Umfang und Dauer begrenzte Blutverdünnungseffekt wird durch das Verhalten der Blutverdünnungskriterien veranschaulicht. Im Rahmen der Erörterung über mögliche Komplikationen, die sich aus Störungen in Hämodynamik, Stoffwechsel und Säure-Basen-Haushalt im Zusammenhang mit einem vermehrten Anfall potentiell nephrotoxischer Substanzen ergeben können, wird die Bedeutung der 5 %igen Glukoselösung als Perfusionslösung beschrieben. Die Gefahr, daß sich Hypovolämie, Hypotension und Hypoxie nachteilig auf die Funktion lebenswichtiger Organe wie Gehirn, Herz, Lunge und Nieren auswirken

könnten, droht bei Glukoseanwendung besonders dann, wenn über einen längeren Zeitraum perfundiert werden muß. So kann sich bei relativ niedriger Hämolyse im Zusammentreffen mit anderen die Nierenleistung beeinträchtigenden Faktoren ein akutes Nierenversagen entwickeln.

Beim Einsatz von "Haemaccel" war die Hämolyse niedrig und die Thrombocytenveränderungen gering. Mit diesem kolloidalen Volumenersatzmittel gelingt es, eine echte Blutverdünnung zu erzielen und eine ausreichende Organ- und Gewebepерfusion zu gewährleisten. So wird es möglich sein, die Komplikationsrate zu senken, den postoperativen Verlauf zu erleichtern und die Prognose für den Patienten wesentlich zu verbessern.

DIAGNOSEN der operierten Herzfehler	ERLANGER Rheom.		TOPPOXYGENATOR Haem.		Gluk.		Summe		TRAVENO L Gluk.		BEUTELOXYGENATOR Haem.		Summe		SUMME "Topf + Beutel"	
	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.
Vorhofseptumdefekt ASD II ohne Lvtvp. (Lungenvenen-transposition) mit Lvtvp.	5	2	11	1	1	1	17	4	8	3	44	1	52	4	1	69
	-	-	2	-	-	-	2	-	2	-	7	2	9	2	-	11
ASD I	1	1	1	-	-	-	2	1	2	-	3	-	5	-	-	7
Ventrikelseptumdefekt	1	-	4	-	-	-	5	-	2	-	17	1	19	1	1	24
Pulmonalstenose	4	-	4	-	-	-	8	-	5	3	7	-	12	3	-	20
Vorhofseptumdefekt mit Pulmonalstenose	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	1	2
Fallotische Tetralogie	-	-	5	1	3	-	5	1	3	1	3	2	4	2	2	9
Mitralstenose	-	-	2	-	-	-	2	-	7	4	1	1	8	4	2	10
Mitral- und Tri-cuspidalstenose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	1
Mitralinsuffizienz	-	-	1	1	-	-	1	1	-	-	2	1	2	1	1	3

1
2
1

DIAGNOSEN der operierten Herzfehler	ERLANGER Rheom.			TOPOXYGENATOR Haem.			SUMME			TRAVENOL Gluk.			SUMME			SUMME "Topf und Beutel" Z. H. g.					
	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.	Z. H. g.							
Kombiniertes Mitralvitium	-	-	-	2	-	1	-	-	2	-	1	2	1	2	2	4	1	4	6	1	5
Aortenstenose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	3	3	1	-	1	5	3	4	4
Kombiniertes Aortenvitium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	2	1	-	2	1
Aneurysma des Sinus Valsalvae	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	1	-	2	-	-
Offener ductus Botalli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	-
Ältene Herzfehler	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	3	-	1	4	1	4	1

11 3 - 34 3 4 1 1 - 46 7 4 36 16 6 94 / 11 130 23 17 176 30 21

Tabelle 1: Übersicht über die Art der operierten Herzfehler, aufgegliedert nach Herz-Lungen-Maschinentypen und angewandten Blutverdünnungsmitteln (Hämolysestatistik)

Rheon. = Rheomacrolon Haem. = Haemaccel Gluk. = 5 %ige Glukoselösung
 Z = Anzahl Patienten H. = Hypothermie g. = gestorben

1
an
3
1

	Freies Hämoglobin im Plasma (mg%)		Freies Hämoglobin im Plasma pro Passage (mg%)	
	m	s	m	s
Topfoxygenator- Rheomacrodex (TR) (n = 11)	48,7	± 37,2	6,8	± 4,1
Normothermie (n = 8)	56,1		8,0	
Hypothermie (n = 3)	29,1		3,6	
Topfoxygenator- Haemacel (TH) (n = 29)	27,7	± 38,3	2,6	± 2,3
Normothermie (n = 27)	29,1		2,6	
Hypothermie (n = 2)	9,9		1,4	
Beuteloxygenator- Haemacel (BH) (n = 59)	11,8	± 12,2	1,2	± 1,5
Normothermie (n = 55)	11,7		1,3	
Hypothermie (n = 4)	12,8		0,6	
Beuteloxygenator- Glukose (BG) (n = 34)	32,4	± 42,0	2,4	± 2,0
Normothermie (n = 22)	42,3		2,8	
Hypothermie (n = 12)	14,3		1,6	
	t	p	t	p
T R / T H	1,57	n.s.	4,11	p<0,1 %
T H / B H	2,92	0,1<%	p<0,5 %	3,43 < p<0,1 %
B G / B H	3,53	p<0,1 %	3,28	0,1 %<p<0,5 %

Tabelle 2: Mittelwerte (m) und Standardabweichungen (s) des freien Hämoglobins im Plasma sowie des freien Hämoglobins im Plasma pro Passage. Aufschlüsselung der Hämolysemittelwerte der bei Normo- und Hypothermie perfundierten Patienten (n = Anzahl der Patienten).
Vergleich der mittleren Hämolysegrade verschiedener Gruppen nach der "Student-t-Verteilung" unter jeweiliger Zuordnung des Signifikanzbereiches (p).

Freies Hämoglobin im Plasma
pro Volumenpassage

Freies Hämoglobin im Plasma

	m	s	r	p	a _O	a ₁	r	p	a _O	a ₁
Blutverdünnungsmittel										
TR (n = 11)	535	±	255	-	0,40	n.s.	669,75	-	2,76	-
TH (n = 29)	901	±	353	-	0,33	n.s.	985,36	-	3,03	-
BH (n = 59)	1112	±	452	-	0,22	n.s.	1207,80	-	8,11	-
BG (n = 34)	1272	±	509	0,37	1<p<5	1125,19	4,53	0,38	1039,91	36,86
Gesamt volumen										
TR (n = 11)	3664	±	1600	-	0,63	1<p<5	4994,00	-	27,32	-
TH (n = 29)	5194	±	2191	-	0,24	n.s.	5576,23	-	13,79	-
BH (n = 59)	5613	±	1812	-	0,13	n.s.	5835,04	-	18,82	-
BG (n = 34)	6549	±	2230	0,28	n.s.	6066,49	14,87	0,40	5477,20	44,84
Mittleres Perfusionsvolumen										
TR (n = 11)	1708	±	443	0,46	n.s.	1977,0	5,52	0,62	2160,82	66,83
TH (n = 29)	2201	±	559	-	0,23	n.s.	2295,47	-	3,41	-
BH (n = 59)	2544	±	633	-	0,15	n.s.	2637,81	-	7,94	-
BG (n = 34)	2754	±	928	0,45	0,1<p<1	2429,77	10,01	0,45	2472,15	209,83
Perfusionszeit										
TR (n = 11)	14,1	±	5,2	0,08	n.s.	13,56	0,02	-	-	-
TH (n = 29)	23,7	±	14,8	0,35	n.s.	19,95	0,14	-	-	-
BH (n = 59)	22,4	±	14,3	0,32	1<p<5	17,90	0,38	-	-	-
BG (n = 34)	25,5	±	15,3	0,69	p<0,1	17,29	0,25	-	-	-

Freies Hämoglobin im Plasma

	m	s	r	p	a ₀	a ₁
Volumenpassagen						
TR (n = 11)	6,8	± 2,2	0,67	1<p<5	4,89	0,04
TH (n = 29)	11,0	± 7,5	0,49	0,1<p<1	8,35	0,1
BH (n = 59)	10,6	± 6,8	0,37	0,1<p<1	8,19	0,21
BG (n = 34)	11,4	± 7,9	0,68	p<0,1	7,25	0,13

Tabelle 3: Mittelwerte (m) und Standardabweichungen (s) der einzelnen Hämolyseparameter, deren Korrelationsfaktoren (r) - in Richtung und Größe -, die Signifikanzschranken (p) und die Regressionskennzeichen (a₀, a₁) für das freie Hämoglobin im Plasma insgesamt und pro Passage. Bei nicht signifikanter Beziehung ist dies mit n.s. gekennzeichnet (n = Anzahl Patienten).

TR = Topfoxygenator-Rheomacrode
 TH = Topfoxygenator-Haemaccel
 BH = Beuteloxygenator-Haemaccel
 BG = Beuteloxygenator-Glukose

Zu- bzw. Abnahme
in Rel. %

Nach der Perfusion

Vor der Perfusion

	m	s	m	s	t	p	
Hämoglobin							
TR (n = 11)	88	± 11,4	70,9	± 18,8	2,59	2,5 P 5	- 20,6
TH (n = 29)	87,4	± 7,5	72,9	± 11,5	5,70	P 0,1	- 16,6
BH (n = 53)	90,2	± 10,6	77,7	± 12,1	5,61	P 0,1	- 13,6
BG (n = 32)	93,3	± 8,5	82,6	± 9,9	4,64	P 0,1	- 11,5
Hämatokrit							
TR (n = 11)	40,4	± 2,9	32,9	± 9,18	2,57	2,5 P 5	- 18,6
TH (n = 29)	41,3	± 3,3	33,1	± 5,2	7,18	P 0,1	- 19,9
BH (n = 55)	41,6	± 5,7	36,0	± 5,0	5,42	P 0,1	- 13,5
BG (n = 30)	43,9	± 3,4	39,8	± 4,5	4,06	P 0,1	- 9,3
Erythrocyten							
TR (n = 11)	4,41	± 0,53	3,46	± 0,94	2,91	1 P 2	- 21,3
TH (n = 29)	4,32	± 0,36	3,70	± 0,50	5,42	P 0,1	- 14,4
BH (n = 59)	4,29	± 0,68	3,72	± 0,74	4,36	P 0,1	- 13,3
BG (n = 31)	4,44	± 0,40	3,94	± 0,53	4,24	P 0,1	- 11,3
Erythrocyten- volumen							
TR (n = 11)	92,2	± 6,7	95,7	± 10,1	0,97	n.s.	+ 3,8
TH (n = 29)	95,8	± 8,0	90,2	± 10,5	2,27	2,5 P 5	- 5,8
BH (n = 55)	99,6	± 15,3	99,8	± 16,2	0,08	n.s.	+ 0,2
BG (n = 29)	98,2	± 9,3	102,2	± 8,8	1,36	n.s.	+ 3,3

	Vor der Perfusion		Nach der Perfusion		Zu- bzw. Abnahme in Rel. %	
	m	s	m	s	t	p
Leukocyten						
TR (n = 11)	8541	+ 1 944	31 236	+ 15 834	4,72	0,1 p 0,5
TH (n = 29)	7953	+ 2 083	16 893	+ 9 740	4,83	p 0,1
BH (n = 56)	7475	+ 2 025	19 610	+ 10 413	8,56	p 0,1
BG (n = 31)	7652	+ 1 962	17 058	+ 7 691	6,60	p 0,1
Thrombocyten						
TR (n = 9)	186 289	+ 79 619	95 962	+ 39 827	3,04	1 p 2
TH (n = 29)	141 422	+ 65 423	94 080	+ 36 030	3,41	0,1 p 0,5
BH (n = 43)	219 463	+ 83 406	214 424	+ 288 286	0,11	n.s.
BG (n = 24)	212 120	+ 61 555	165 709	+ 51 517	2,83	0,5 p 1

Tabelle 4: Mittelwerte (m) und Standardabweichungen (s) einiger Blutwerte vor und nach der Perfusion, sowie deren Größen "t" und "p" des Student-Test (n = Anzahl Patienten). Abnahme bzw. Anstieg der Blutwerte am Ende der Perfusion in Relativprozent (Ausgangswert = 100 %).

TR = Topfoxygenator-Rheomacroder

TH = Topfoxygenator-Haemaccel

BH = Beuteloxygenator-Haemaccel

BG = Beuteloxygenator-Glukose

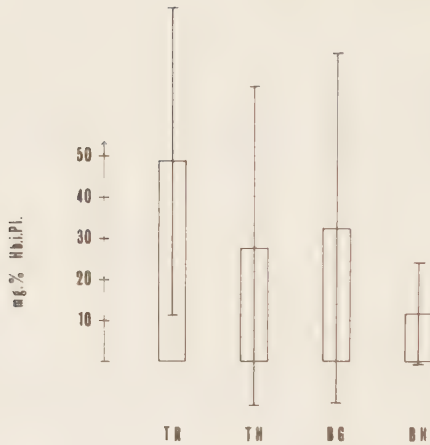


Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichungen des freien Hämoglobins im Plasma (Hb. i. Pl.) in mg%. *)

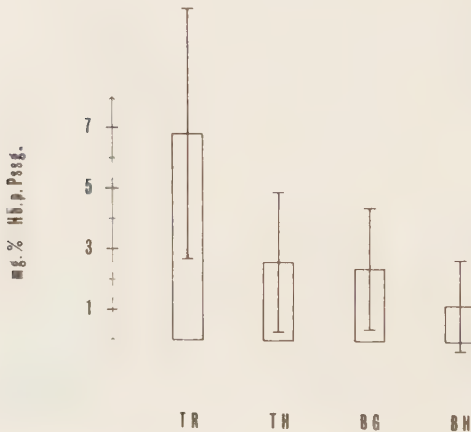


Abbildung 2: Mittelwerte und Standardabweichungen des freien Hämoglobins im Plasma pro Passage (Hb. p. Pssg.) in mg%. *)

- *) TR = Topfoxygenator-Rheomacrodex
TH = Topfoxygenator-Haemaccel
BG = Beuteloxygenator-Glukose
BH = Beuteloxygenator-Haemaccel

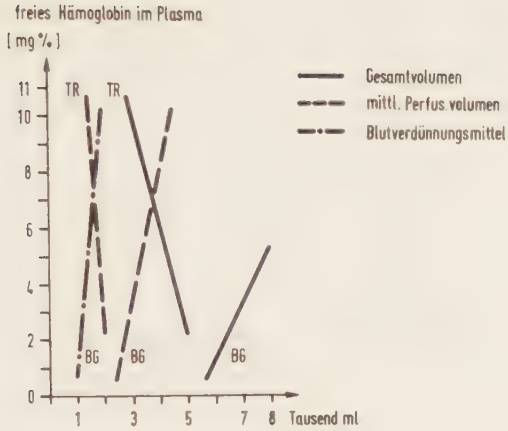


Abbildung 3: Regressionsgeraden, denen signifikante Korrelationsfaktoren zugrundeliegen (vgl. Tabelle 3). *)

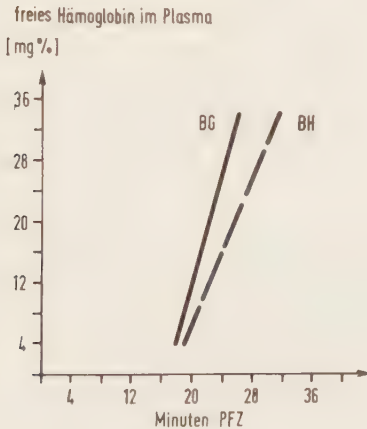


Abbildung 4: Regressionsgeraden, denen signifikante Korrelationsfaktoren zugrundeliegen (vgl. Tabelle 3). **)

*) TR = Topfoxygenator-Rheomacrodex
BG = Beuteloxxygenator-Glukose

**) BG = Beuteloxxygenator-Glukose
BH = Beuteloxxygenator-Haemaccel

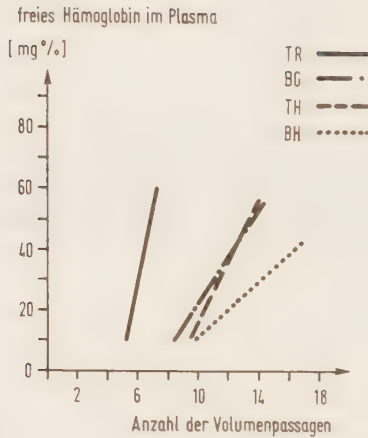


Abbildung 5: Regressionsgeraden, denen signifikante Korrelationsfaktoren zugrundeliegen (vgl. Tabelle 3).

TR = Topfoxygenator-Rheomacrodex
TH = Topfoxygenator-Haemacel
BG = Beuteloxygenator-Glukose
BH = Beuteloxygenator-Haemacel

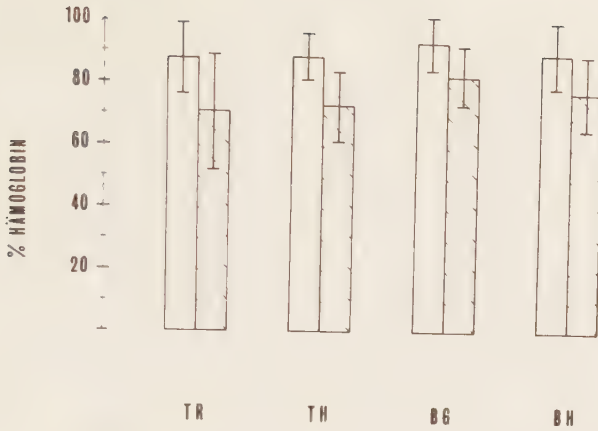


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämoglobin vor und nach der Perfusion (vgl. Tabelle 4). *)

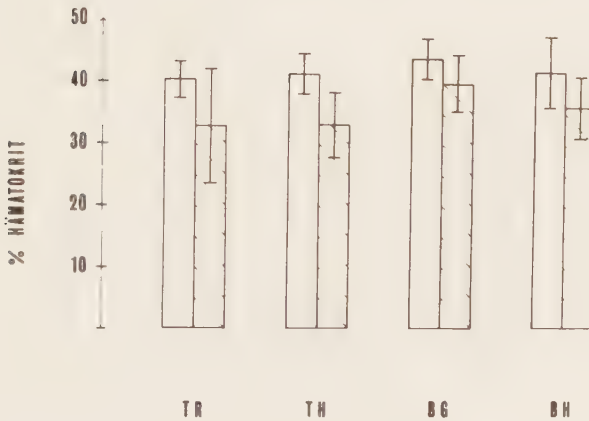


Abbildung 7: Mittelwerte und Standardabweichungen des Hämatokrit vor und nach der Perfusion (vgl. Tabelle 4). *)

- *) TR = Topfoxygenator-Rheomacrodex
TH = Topfoxygenator-Haemaccel
BG = Beuteloxygenator-Glukose
BH = Beuteloxygenator-Haemaccel

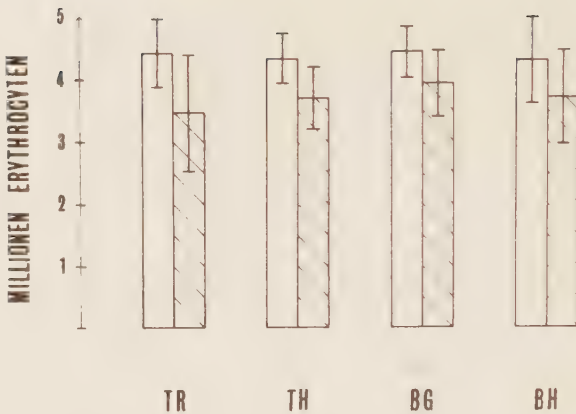


Abbildung 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Erythrocyten vor und nach der Perfusion (vgl. Tabelle 4). *)

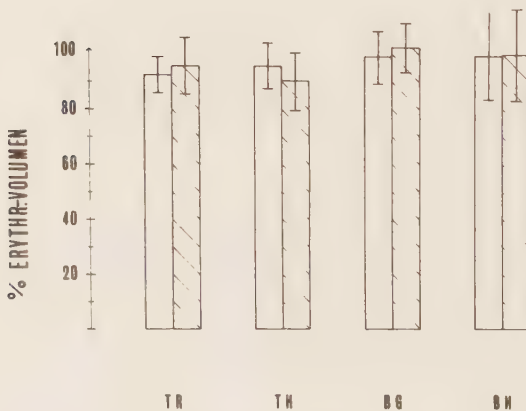


Abbildung 9: Mittelwerte und Standardabweichungen des Erythrocytenvolumens vor und nach der Perfusion (vgl. Tabelle 4). *)

- *) TR = Topfoxygenator-Rheomacrodex
TH = Topfoxygenator-Haemaccel
BG = Beuteloxygenator-Glukose
BH = Beuteloxygenator-Haemaccel

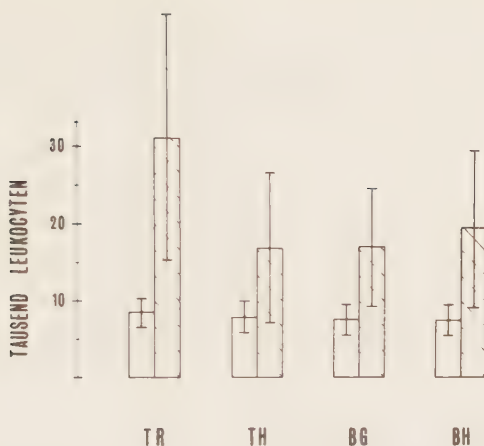


Abbildung 10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Leukocyten vor und nach der Perfusion (vgl. Tabelle 4). *)

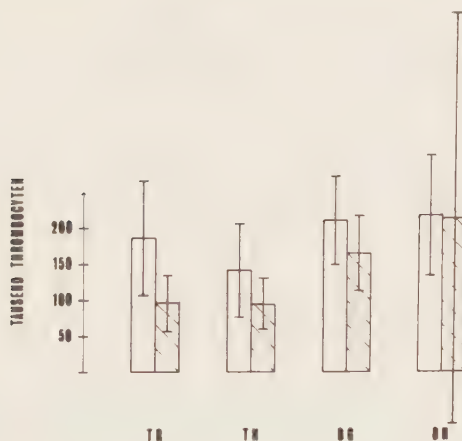


Abbildung 11: Mittelwerte und Standardabweichungen der Thrombocyten vor und nach der Perfusion (vgl. Tabelle 4). *)

- *) TR = Topfoxygenator-Rheomacrodex
 TH = Topfoxygenator-Haemacel
 BG = Beuteloxygenator-Glukose
 BH = Beuteloxygenator-Haemacel

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHNEFELD, F. W., M. HALMAGYI und K. ÜBERLA:
Untersuchungen zur Bewertung kolloida-
ler Volumenersatzmittel. Anaesthesist
14 (1965) 137
2. ALBERTS, I.: Die Pufferkapazität kolloidaler und
kristalloider Infusionslösungen.
Inaugural-Dissertation Mainz 1967
3. ANDERSEN, M. N., C. V. MOURITZEN and E. R.
GABRIELI: Mechanisms of plasma hemoglobin
clearance after acute hemolysis:
Studies in open-heart surgical pa-
tients. Ann. of. Surg. 163 (1966) 4,
529
4. ARTURSON, G., K. GRANATH, L. THOREN and G.
WALLENIUS: The renal excretion of low molecular
weight dextran. Acta chir. scand. 127
(1964) 543
5. BAUE, A. E.: Diskussionsbemerkung in Transfusion
6 (1966) 408
6. BEDARIDA, G., P. L. CIPOLLI, B. MAGRASSI, S.
MARIGO e R. TURPINI: Studio sperimentale e clinico
sopra un plasmaexpander nella terapia
di sostituzione della massa circolante.
Minerva anest. 29 (1963) 328
7. BEERHALTER, H., J. HÖLZLE und G. HARBAUER: Der Ein-
fluß neuartiger Dextran-Kombinations-
präparate auf Kreislauf, Atmung, Urin-
ausscheidung und Elektrolyte. Langen-
becks Archiv Klin. Chir. Bd. 316 Kon-
greßbericht 1966 S. 620
8. BERNSTEIN, E. F. and L. R. GLEASON: Factors in-
fluencing hemolysis with roller pumps.
Surgery 61 (1967) 432
9. BLAKEMORE, W. S., H. CHAPLIN Jr., T. J. GREEWALT and
S. SHERRY: The status of information about the use
of blood, blood substitutes and adjuvant
solutions for extracorporeal circula-
tion. Transfusion 6 (1966) 421
10. BRECKENRIDGE, I. M. and W. F. WALKER: Blood-loss in
open-heart surgery with low molecular
weight dextran. Lancet I (1963) 1190
11. BRINKMANN, E. R. und A. KELLERSMANN: Der Schock und
seine Behandlung mit dem Plasmaexpander
Haemaccel. Med. Klinik 58 (1963) 1074

12. CRAMER, G.: Hämolyse und Nierenfunktion nach Operation mit der Herz-Lungen-Maschine. Inaugural-Dissertation Düsseldorf 1964
13. CUELLO, L.: Diskussionsbemerkung, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 47 (1964) 76
14. DENNIS, C.: Diskussionsbemerkung in Transfusion 6 (1966) 411
15. DOBERNECK, R. C., M. P. REISER and C. W. LILLEHEI: Acute renal failure after open-heart surgery utilizing extracorporeal circulation and total body perfusion. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 43 (1962) 441
16. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen 6. Auflage J. R. Geigy A. G. Basel 1960
17. DOMSGEN, R.: Mechanische Hämolyse beim extrakorporalen Kreislauf (Bubble-Oxygenator) Inaugural-Dissertation Leipzig 1962
18. EICHLER, J. and STEPHAN, G.: The behaviour of clinical standard values after infusion of plasma substitutes Bibl. haemat., 33 (Karger, Basel/New York 1969) 536
19. FEIFEL, G.: Spezielle Untersuchungen zur Funktion von Herz-Lungen-Maschinen bei tiefen Temperaturen. Inaugural-Dissertation Freiburg i. Brsg. 1962
20. FERBERS, E. W. and J. W. KIRKLIN: Studies of hemolysis with a plastic-sheet bubble oxygenator. J. Thorac. Surg. 36 (1958) 23
21. FERBERS, E.: Diskussionsbemerkung. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966) 649
22. FILLASTRE, J. P., F. MIGNON, J. D. SRAER, L. MOREL-MAROGER, G. RICHET: Insuffisance rénale aiguë réversible après traitement prolongé par le Dextran. Presse méd. 75 (1967) 2535
23. FINSTERBUSCH, W., D. M. LONG, R. D. SELLERS, K. AMPLATZ and C. W. LILLEHEI: Renal arteriography during extracorporeal circulation in dogs, with a preliminary report upon the effects of low molecular weight dextran. J. Thorac. Surg. 41 (1961) 252
24. FISCHER, M.: The effect of different plasma volume expanders (Rheomacrodex^R and Haemaccel^R) on the fibrinolytic system and some platelet functions. Bibl. haemat. 33 (Karger, Basel/New York 1969) 457

25. GADBOYS, H. L., R. SLONIM and R. S. LITWAK: Homologous blood syndrome: I. Preliminary observations on its relationship to clinical cardiopulmonary bypass. *Ann. Surg.* 156 (1962) 793
26. GALL, F., R. LEUTSCHAFT und H. ULMER: Extrakorporale Perfusion ohne Fremdblutfüllung des Oxygenators. *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 304 (1963) 729
27. GALLETTI, P. M. and G. A. BRECHER: Heart-Lung-Bypass. Principles and techniques of extracorporeal circulation. Grune & Stratton, New York/London 1962
28. GESSLER, U.: Nierenschädigung bei experimenteller Chromoproteinurie. Sonderdruck aus: Beiträge zur Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom. Heft 3 1963.
29. GESSLER, U.: Intra- und extracelluläre Elektrolytveränderungen bei metabolischer Azidose. Untersuchungen an Erythrocyten. *Klin. Wschr.* 39 (1961) 232
30. GESSLER, U.: Zum Mineralhaushalt der Erythrocyten bei der Niereninsuffizienz. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 66 (1960) 868
31. GESSLER, U. und V. HEINZE: Mineralhaushaltstörungen bei experimenteller Nierenschädigung. I. Mitteilung: Intravasale Hämolyse nach Wasserinjektion. *Z. ges. exp. Med.* 134 (1961) 498
32. GIEBEL, O.: Die Bedeutung des Haptoglobinspiegels für den physiologischen und pathologischen Blutabbau. (Hämolyse). *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 298 (1961) 838
33. GOLDBERG, M.: Studies of the acute renal effects of hemolyzed red blood cells in dogs including estimations of renal blood flow with krypton. *J. Clin. Invest.* 41 (1962) 2112.
34. GRIEM, W. und G. CZOK: Tierexperimentelle Untersuchungen über morphologische Veränderungen durch Plasmaexpander. In: K. Lang R. Frey und M. Halmágyi: Infusionstherapie S. 205 Berlin-Heidelberg-New-York: Springer 1966.

35. GRISMER, J. T., M. H. LEVY, R. C. LILLEHEI and C. W. LILLEHEI: Renal function in acquired valvular heart disease and effects of extracorporeal circulation. Surgery 55 (1964) 24.
36. GRUBER, U. F.: Blutersatz. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New-York 1968.
37. GUHA, H. and J. C. A. RAISON: Blood volume and hemodilution in extracorporeal circulation: changes during perfusion. Thorax 21 (1966) 150
38. HALLWACHS, O.: Kolloidale Volumenersatzmittel und Nierenfunktion. In: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Thieme Stuttgart 186 (1966)
39. HARA, M., M. MARIS, J. CRUMPLER, B. CORN and W. H. PERKINS: Effect of various priming solutions upon red cell mass, plasma volume, and extracellular fluid volume of dogs following hemodilution technique of extracorporeal circulation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 53 (1967) 353.
40. HAVERS, L., I. v. BORGSTEDT und H. BREUER: Klinisch experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasmaexpander. Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 730
41. HEGEMANN, G., F. GALL, R. LEUTSCHT und H. ULMER: Die operative Behandlung von Herzfehlern unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine zur Perfusion mit Eigenblut und Rheomacrodex^R. Thoraxchirurgie 12 (1964) 48
42. HEINZE, V. und U. GESSLER: Mineralhaushaltstörungen bei experimenteller Nierenschädigung. II. Mitteilung. Vergiftung durch intravenöse Hämatininjektion. Z. ges. exp. Med. 135 (1961) 237
43. HELLSTRÖM, G. and V. O. BJÖRK: Hemodilution with Rheomacrodex^R during total body perfusions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 45 (1963) 395
44. HIRSCH, H. H., S. SEIDL und K. BREDDIN: Über die Lebensdauer der menschlichen markierten Thrombocyten nach der Behandlung mit dem extrakorporalen Kreislauf. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966) 650

45. HONEGGER, H.: Microscopic observations of capillaries during hypovolemic shock in the dog. Bibl. haemat. 33 (Karger, Basel/New York 1969) 364.
46. JAULMES, B., E. TERRIER, L. SPROVIERI, G. CARIGNANI, C. PRIGENT et Ch. DUBOST: Problèmes transfusionnels posés par la circulation extracorporelle. Bibil. Haemat. 19 (1964) 118.
47. KAHN, D. R.: Diskussionsbemerkung in Transfusion 6 (1966) 363
48. KAHN, R., H. F. HIDALGO, G. M. STEUDE, J. A. ERICSSON, R. W. LEE and H. SLOAN: Hemodilution studies in extracorporeal circulation with the use of a rotating-disc oxygenator. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 46 (1963) 765
49. KENNEDY, J. H.: Diskussionsbemerkungen in Transfusion 6 (1966) 364, 409
50. KIEF, H.: Morphological findings following single or multiple administration of gelatin plasma substitutes. Bibl. Haemat. 33 (Karger, Basel/New York 1969) 367
51. KIRKLIN, J. W.: Diskussionsbemerkungen in Transfusion 6 (1966) 359, 364, 365.
52. KLINNER, W., H. G. BORST, F. SEBENING, A. SCHAUDIG, W. SEIDEL, P. SCHMIDT-HABELMANN, H. MEISNER, E. STRUCK, D. DRAGOJEVIC und H. OELERT: in: forum cardiologicum 11 Chirurgie am offenen Herzen. Festschrift zum 65. Geburtstag von Zenker, R. Chir. Univ. Klinik München 1968
53. KLÜTSCH, K. and HEIDLAND, A.: The influence of various volume expanders on renal function during hypo- and normovolemia. Bibl. haemat. 33 (Karger, Basel/New York 1969) 380
54. KOENEN, F. W.: Experimentelle Untersuchungen zur Hämolyse in der Herz-Lungen-Maschine. Inaugural-Dissertation Bonn 1963
55. KÖHLER, J. A. und E. LANG: Moderne Herztherapie unter besonderer Berücksichtigung des Myocardstoffwechsels. Therapiewoche 16, 37 (1966) 1251
56. KÖHLER, J. A. und N. STERNITZKE: Herzstoffwechselbehandlung vor und nach Herzoperationen. Med. Klinik 61, 9 (1966) 356

57. KRØLL, J.: Studies on the effect of low molecular weight dextran upon the clotting process in vitro. J. Scand. Clin. Lab. Invest. 17 (1965) 51
58. KUSSEROW, B. K. and J. F. CLAPP: Red blood cell survival after prolonged perfusion with a blood pump. Trans. Amer. Artif. Int. Organs. 12 (1966) 121.
59. LANG, K.: Xylit. Biochemische und physiologische Eigenschaften, therapeutische Möglichkeiten. Fortschritte der Medizin 88 (1970) 37
60. LATHAM, W.: The renal excretion of hemoglobin: regulatory mechanisms and the differential excretion of free and proteinbound hemoglobin. J. Clin. Invest. 38 (1959) 652
61. LAURELL, C. B. and M. NYMAN: Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. Blood 12 (1959) 493
62. LEFEMINE, A.: Diskussionsbemerkungen in Transfusion 6 (1966) 403, 404
63. LEUTSCHAFT, R.: Clinical experiences with hemodilution during extracorporeal circulation. Bibl. haemat. 33 (1969) 569
64. LEUTSCHAFT, R.: Untersuchungen über die Einwirkung verschiedener Hämodiluentien auf das Blut bei extrakorporaler Perfusion. Blut 15 (1967) 206
65. LEUTSCHAFT, R. und R. FLESC: Hämatologische Probleme bei extrakorporaler Perfusion mit verdünntem Eigenblut. Bibl. haemat. 20 (1965) 193
66. LEUTSCHAFT, R. und F. GALL: Experimentelle und klinische Erfahrungen bei extrakorporaler Perfusion mit der Eigenblutverdünnungsmethode. Thoraxchir. 12 (1964) 167
67. LEUTSCHAFT, R., F. GALL, R. FLESC und H. ULMER: Hämolyseprobleme und Hämostase bei extrakorporaler Perfusion nach der Eigenblutverdünnungsmethode. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 308 (1964) 635

68. LINDER, F., W. SCHMITZ, M. TREDE, H. H. STORCH und D. KRUMHAAR: Zur Chirurgie des Herzens mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs. Erfahrungen bei 500 Eingriffen. Langenbecks. Arch. Klin. Chir. 311 (1965) 396
69. LITWAK, R. S., R. SLONIM, B. G. WISOFF and H. L. GADBOYS: Homologous blood syndrome during extracorporeal circulation in man. II. Phenomena of sequestration and desequstration. New. Engl. J. Med. 268 (1963) 1377
70. LONG, D. M., D. B. TODD, R. A. INDEGLIA, R. L. VARCO and C. W. LILLEHEI: Clinical use of dextran 40 in extracorporeal circulation - A summary of 5 years experience. Transfusion 6 (1966) 401
71. LUTZ, H. and HALLWACHS, O.: Changes in renal function after shock and volume replacement with various plasma substitutes. Bibl. haemat. 33 (1969) 398
72. MAINARDI, L. C., K. BHANGANADA, J. D. MACK and C. W. LILLEHEI: Hemodilution in extracorporeal circulation: Comparative study of low molecular weight dextran and 5 per cent dextrose. Surgery 56 (1964) 349
73. MALONEY, J. V. Jr.: Diskussionsbemerkung in Transfusion 6 (1966) 415
74. MANSBERGER, A. R., E. F. COX, C. T. FLOTTE and R. W. BUXTON: "Washout" acidosis following resection of aortic aneurysms: Clinical metabolic study of reactive hyperemia and effect of dextran on excess lactate and pH. Ann. Surg. 163 (1966) 778
75. MARTINOVIC, N. and D. MELROSE: The use of low molecular weight dextran in extracorporeal circulation. J. Cardiovasc. Surg. 4 (1963) 610
76. MASIAK, M.: Eiweißveränderungen während des extrakorporalen Kreislaufs und der Einfluß der Gelatine-Plasmaersatzlösungen. Unveröffentlichtes Manuskript für Symposium in Bern 1967.
77. MERTZ, D. P.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines neuen Plasmaexpanders auf die Nierenhämodynamik und den Mechanismus der Harnkonzentrierung. Arzneimittelforschung 12 (1962) 489

78. MORGAN, T. O., J. M. LITTLE and W. A. EVANS: Renal failure associated with low molecular weight dextran infusion. Brit. med. J. II. (1966) 737
79. MÜLLER, K.: Comparative studies on the influence of plasma substitutes on coagulation in vivo. Bibl. haemat. 33 (Karger, Basel/ New York 1969) 434
80. MURRAY, R. K., CONNELL, G. E. and J. H. PERT: The role of haptoglobin in the clearance and distribution of extracorporeal hemoglobin Blood 17 (1961) 45
81. NÄRVENEN, S.: Chemical and hematological changes during extracorporeal circulation. Observations made on children submitted to surgery for congenital heart disease. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 18 Suppl. 91 (1966) 1
82. NEPTUNE, W. B.: Diskussionsbemerkung. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 47 (1964) 77
83. NEVILLE, W. E., L. SCICCHITANO, H. MABEN, F. BANUCHI and H. PEACOCK: Cardiopulmonary bypass with large volume nonblood perfusate: Experimental and clinical Observations. Circulation 31 (Suppl. 1) (1965) 130
84. OELERT, H., D. DRAGOJEVIC und L. LEITZ: Extrakorporale Zirkulation dextranhaltiger Perfusionslösung in der Herz-Lungen-Maschine. Thoraxchirurgie-Vasculäre Chirurgie: 17, 5 (1969) 392
85. OVERBECK, W.: Künstliche Oxygenatoren im Experiment und in der klinischen Anwendung. Erg. Chir. 45 (1963) 234
86. PATON, B. C. and Y. MIYAUCHI: The use of 5 per cent dextrose in 0,2 per cent saline as a priming solution. Transfusion 6 (1966) 397
87. REPLOGLE, R. L. and R. E. GROSS: Renal function during extracorporeal circulation. J. Surg. Res. 1 (1961) 91
88. RITTMAYER, P.: Microcirculatory impairment during experimental shock in dogs. Bibl. haemat. 33 (1969) 342
89. SARRE, H. und U. GESSLER: Zur Pathogenese der Schockniere. Med. Klinik 52 (1963) 2125

90. SENNING, A., J. ANDERS, P. BORNSTEIN, B. NORBERG and M. ANDERSON: Renal function during extracorporeal circulation at high and flow rates. Ann. Surg. 151 (1960) 63
91. SHIRES, T., J. WILLIAMS and F. BROWN: Simultaneous measurement of plasma volume, extracellular fluid volume, and red blood cell mass in man utilizing J 131, S 3504, and CR 51. J. Lab. Clin. Med. 55 (1960) 776
92. SILVAY, J., M. SCHNORRER, E. SUJANSKY and J. STYK: Die Auswahl von Ersatzlösungen zur Füllung der Herz-Lungen-Maschine. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 316 (1966) 630
93. SILVAY, J., K. SISK, M. SCHNORRER, I. SINKOVIC, T. LICKO and V. SMREČANSKY: Clinical use of hemodilution in extracorporeal circulation. J. Cardiovasc. Surg. 6 (1965) 447
94. SNEDECOR, G. W.: Statistical Methods. Iowa State University Press 1965
95. SPIEGEL, M. R.: Schaum Publishing New York 1964
96. SCHLOSSER, V., G. GROTE, H. HARTUNG und K. KÖRNER: Über die Verwendung von Blutersatzmitteln im extrakorporalen Kreislauf. Langenbecks Arch. Klin. Chir. 303 (1963) 223
97. SCHNORRER, M., J. SILVAY und E. SUJANSKY: Blutvolumenveränderungen nach Operationen mit extrakorporalem Kreislauf. Zentralblatt für Chir. Sonderbd. 1967 Teil II 1830, 6. Wiss. Tagung der DDR
98. SCHULTIS, K. und C. A. GESER: Klinische Untersuchungen über die Anwendung von Kohlehydraten bei Streßzuständen. Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Kohlehydrate in der dringlichen Infusionstherapie. Bd. 31 S. 30 (1968) Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New-York
99. STAPENHORST, K., L. BRUNNER, E. F. HELLER, A. E. HOFMEISTER, P. G. KIRCHHOFF, J. KONCZ, H. RASTAN, M. SANPRADIT und E. ZÜCKLER: Ergebnisse intracardialer Eingriffe mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. (Ein Bericht über 250 Fälle). Med. Klinik 58 (1963) 2069

100. STEINHAUSEN, M.: Dextran und tubulärer Harnstrom.
In Just/Lutz: Genese und Therapie des
hämorrhagischen Schocks. Thieme Stutt-
gart 189 (1966)
101. TAGUCHI, K., N. SASAKI, Y. MATSUURA, E. YOSHIZAKI,
M. TAMURA and R. UEMURA: Clinical experiences with
hemodilution in total cardiopulmonary
bypass: An analysis of 650 patients.
Surgery 63 (1968) 252
102. THURAU, K. und J. SCHNERMANN: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. (Mikropunktionsversuche) Klin. Wschr. 43 (1965) 410
103. TREDE, M.: Experimental investigations into the behaviour of coagulation and renal function during high dilution perfusions with Glukose, Haemaccel^R and Rheomacrodex^R. Bibl. haemat. 33 (Karger, Basel/New York 1969) 553
104. YEH, T. H., E. L. BRACKNEY, D. P. HALL and R. G. ELLISON: Renal complications of open-heart surgery: Predisposing factors prevention and management. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 47 (1964) 79
105. ZUHDI, N., J. CAREY and A. E. GREER: Hemodilution and coagulation factors in extracorporeal circulation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 43 (1962) 816

LEBENS LAUF

Am 2. März 1942 wurde ich in Crailsheim als zweiter Sohn des damaligen Regierungsinspektors der Luftwaffe und heutigen Schriftleiters Dr. jur. Philipp Steiner und dessen Ehefrau Martha, geb. Adel, geboren.

Volksschule und humanistisches Gymnasium besuchte ich in Erlangen. Von 1961 bis 1963 leistete ich eine zweijährige Dienstzeit bei der Bundeswehr ab und wurde als Leutnant der Reserve entlassen.

Im Wintersemester 1963/64 nahm ich das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg auf. 1964 legte ich das Vorphysikum, 1966 die ärztliche Vorprüfung und 1969/70 die ärztliche Prüfung ab. Vom März 1970 bis März 1971 war ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen und an der IV. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig. Gegenwärtig bin ich wissenschaftlicher Assistent an der Universitätsklinik Erlangen für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten.

Seit 1967 bin ich mit Maria Grazia, geb. Zanardi, verheiratet. Aus dieser Ehe ist unser Sohn Robert hervorgegangen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990